

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA – GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
NÍVEL: TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO**

LUCÍA MÉNDEZ LÓPEZ

**ASPECTOS NUTRICIONAIS E METABÓLICOS NA TENSÃO PRÉ-
MENSTRUAL**

PORTO ALEGRE, JULHO DE 2013.

Lucía Méndez López

Aspectos Nutricionais e Metabólicos na Tensão Pré-Menstrual

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Dra. Cileide Cunha Moulin

Co-orientadora: Nut. Geórgia Franco Becker

Porto Alegre, 2013

FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

LUCÍA MÉNDEZ LÓPEZ

ASPECTOS NUTRICIONAIS E METABÓLICOS NA TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora:

Profa. Dra. Cileide Cunha Moulin

Porto Alegre, 15 de agosto de 2013.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o trabalho de conclusão de curso, “Aspectos Nutricionais e Metabólicos na Tensão Pré-Menstrual” elaborada por Lucía Méndez López, como requisito parcial para obtenção do Grau de Graduanda em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Zilda Albuquerque Santos (UFRGS)

Profa. Dra. Carolina Guerini de Souza (UFRGS)

Profa. Dra.: Cileide Cunha Moulin - Orientadora

RESUMO

A Tensão Pré-Menstrual (TPM) é uma condição comum caracterizada por sintomas físicos e comportamentais que ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual. Os efeitos do ciclo menstrual no estado emocional e função cognitiva são longamente conhecidos, sendo a tensão pré-menstrual (TPM) uma condição comum caracterizada pela exacerbação dos sintomas físicos e comportamentais durante a fase lútea do ciclo menstrual, que ocorre em algumas mulheres. Dentre estes se destacam os efeitos sobre o comportamento alimentar atípico que ocorre durante esta fase. Esta revisão teve por objetivos 1) Esclarecer os possíveis mecanismos metabólicos envolvidos nas alterações da ingestão alimentar na Tensão Pré-Menstrual; 2) Verificar a possível participação de peptídeos controladores do balanço energético com atuação no eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Gonadal nas alterações alimentares na Tensão Pré-Menstrual; 3) Verificar os nutrientes na etiologia dos sintomas da Tensão Pré-Menstrual. Na fase lútea o aumento da progesterona em associação com outros hormônios (tireodianos, opióides, cortisol) leva a um acréscimo da ingestão alimentar em relação à fase folicular do ciclo. Nesta fase há um decréscimo tanto dos estrogênios como da atividade serotoninérgica o que provoca uma procura maior por alimentos ricos em carboidratos, contenedores de triptofano, o qual atua como precursor da serotonina. Ocorre, também, aumento pela procura de alimentos ricos em lipídeos, devido ao decréscimo dos triglicerídios plasmáticos nesta fase, ou seja, alimentos que contenham os dois nutrientes associados são os mais consumidos por serem considerados mais palatáveis e provocarem sensações de prazer que aliviam os sintomas da TPM. Diversos nutrientes (vitaminas e minerais) têm sido associados aos sintomas da TPM e a suplementação dos mesmos é utilizada no tratamento dos sintomas. Além dos nutrientes, existem outras formas de tratamento, como a reposição de drogas, reposição hormonal e tratamento cirúrgico. A participação de peptídeos reguladores do balanço energético, como grelina e leptina na TPM, ainda não é conhecida. No entanto, sabe-se que a grelina atua como sinalizador orexígeno, provocando aumento da ingestão alimentar quando os estoques de energia encontram-se em níveis menores no organismo. Existem receptores para grelina e leptina em órgãos do tecido reprodutor, indicando que estes peptídeos desempenham algum papel modulador da função reprodutiva.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

LH- Hormônio Luteinizante

TPM – Tensão Pré-Menstrual

SNC – Sistema Nervoso Central

NPY – Neuropeptídeo Y

AgRP – Proteína Agouti

SPM – Síndrome Pré-Menstrual

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologist

APA – American Psychiatric Association

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

GABA – Ácido-gama-amino-butírico

LH – Hipotálamo Lateral

PVN – Núcleo Paraventricular

DMH – Hipotálamo Dorsomedial

VMH – Hipotálamo Ventromedial

GH – Hormônio do Crescimento

DNA – Ácido desoxirribonucléico

GHS – Hormônio liberador do Crescimento

TGI – Trato Gastrointestinal

GHSR – Receptor do Hormônio liberador do Crescimento

HRC – Hormônio liberador de corticotrofinas

RNA_m – Mensageiro do Ácido Ribonucléico

LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

Kcal – Quilocalorías

› - Maior

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1. OBJETIVOS	11
2. METODOLOGIA	12
3. DESENVOLVIMENTO	13
3.1 TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL (TPM)	13
3.1.2 DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO	13
3.1.3 CAUSAS	13
3.1.4 DIAGNÓSTICO	14
3.1.5 TRATAMENTO	15
3.2 CICLO MENSTRUAL E ALIMENTAÇÃO.....	15
3.2.1 ESTROGÊNIO, PROGESTERONA E OUTROS HORMÔNIOS	17
3.2.2 CICLO MENSTRUAL E TAXA METABÓLICA BASAL.....	19
3.3 TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL E INGESTÃO ALIMENTAR	19
3.3.1 DIFERENÇAS NO PADRÃO DE CONSUMO DE MACRONUTRIENTES	20
3.3.1.1 USO DE NUTRIENTES COMO AMENIZADORES DOS SINTOMAS	21
3.4 TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL E SISTEMA RECOMPENSA.....	22
4 GRELINA E O CONTROLE HORMONAL DA INGESTÃO ALIMENTAR	24
4.1 CARACTERIZAÇÃO	25
4.1.2 SINALIZAÇÃO	25
4.2 MECANISMO DE AÇÃO.....	26
4.3 GRELINA E REGULAÇÃO DO APETITE	26
4.4 GRELINA E EIXO GONADAL.....	28
5 DISCUSSÃO.....	30
6 CONCLUSÃO	33
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
8 ANEXO A- TABELAS COM CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TPM.....	47

1. INTRODUÇÃO

A ocorrência da menstruação durante o ciclo feminino indica a funcionalidade do ciclo menstrual (van den Akker et al, 2011), o qual é coordenado pelo eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e é influenciado por mudanças fisiológicas ou patológicas que ocorrem durante a vida (Yoshiki, 1997).

Na maior parte das mulheres o ciclo menstrual dura 28 dias, onde o dia do começo da menstruação é geralmente referido como dia 1. O ciclo pode ser dividido em quatro fases: 1) menstruação ou fase folicular inicial (dias 1-4); 2) fase folicular tardia (dias 5-11); 3) periovulação (dias 12-15) e 4) fase lútea (dias 16-28) (Buffenstein et al, 1995). A culminação da fase folicular ocorre ao redor de décimo quarto ou décimo quinto dia. Após a ovulação a fase lútea começa e perdura em torno de 14 dias até o início da próxima menstruação (Owen, 1975).

Os hormônios que regulam o ciclo menstrual são o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), Hormônio Folículo Estimulante (FSH), Hormônio Luteinizante (LH), progesterona e estrogênio. A fase folicular inicial é caracterizada pelos níveis aumentados de FSH circulante, o qual estimula o crescimento do folículo. Níveis plasmáticos de LH, estradiol e progesterona encontram-se menores nesta fase. Na metade do ciclo ocorre o pico de LH, induzindo a ovulação (Owen, 1975). Quando ocorre a ovulação, a progesterona é secretada e sua concentração aumenta até alcançar seu pico no meio da fase lútea ao mesmo em que o LH e o FSH retornam aos seus níveis plasmáticos prévios.

Os efeitos do ciclo menstrual no estado emocional e função cognitiva são longamente conhecidos, fato facilmente confirmado pela observação de um número significativo de estudos que mostram maneiras diversas com que as mulheres lidam com o impacto destes efeitos no período pré-menstrual (Davidsen et al, 2007; Miranda et al, 2008), sendo a tensão pré-menstrual (TPM) uma condição comum caracterizada pela exacerbação dos sintomas físicos e comportamentais durante a fase lútea do ciclo menstrual, que ocorre em algumas mulheres. Dentre estes se destacam os efeitos sobre o estado anímico, nutricional, funcional e sobre as relações sociais.

Características fisiológicas e psicológicas particulares do ciclo menstrual e da TPM podem influenciar a expressão do apetite através de uma série de mecanismos e processos que influenciam o controle do consumo alimentar. O aumento do apetite e do desejo pela comida são considerados sintomas característicos da TPM. O apetite é representado por aspectos

qualitativos, como escolha do alimento, preferências alimentares e apreciação de aspectos sensoriais do alimento (gosto, palatabilidade). Além disso, fenômenos subjetivos como a percepção da fome, plenitude e sensações hedônicas que acompanham o ato de alimentar-se (Rogers et al, 1994), também são importantes. As flutuações hormonais características de cada fase do ciclo promovem mudanças no balanço energético (Buffenstein et al, 1995). O aumento dos níveis de progesterona característico da fase pré-menstrual causa consequente aumento da ingestão alimentar, podendo resultar em aumento da ingestão calórica diária nesta fase. Na fase pós-menstrual o estrogênio encontra-se mais alto e não ocasiona balanço energético positivo, pois não ocasiona a procura por alimentos que suprimam a falta de certos hormônios do prazer e satisfação (dopamina, serotonina). A dieta parece influenciar os níveis circulantes de estrogênio e seu metabolismo (Goldin et al, 1986; Pirke et al, 1986).

A deficiência de alguns nutrientes tem sido associada aos distúrbios da TPM, e a suplementação tem sido preconizada por alguns autores: vitamina B6 (Patricia et al, 2011); vitamina A (de Melo, 2013); vitamina E (de Melo, 2013); manganês (de Melo, 2013); magnésio (Facchinetti et al, 1991); cálcio (Thys-Jacobs et al, 1998).

Além dos hormônios esteroides, outros tipos de hormônios interagem com o sistema nervoso central (SNC) influenciando o ato de se alimentar. Hormônios relacionados à quantidade de gordura corporal e o SNC são os principais alvos nos quais o sistema de controle atua com o objetivo de regular a homeostase energética (Gil-Campos et al, 2004). Hormônios como a leptina, insulina, adiponectina e catecolaminas atuam regulando o metabolismo energético (Buffenstein et al, 1995). A grelina também está envolvida na regulação do comportamento alimentar e homeostase energética (Ariyasu et al. 2002; Shiiya et al. 2002). Neste caso sabe-se que a grelina atua diretamente no hipotálamo e através dos neurônios que expressam o neuropeptídeo Y (NPY) e proteína Agouti (AgRp), que induzem o apetite. Os níveis de grelina se elevam antes e decrescem após a refeição, mostrando papel importante no início das refeições e saciedade. Portanto, estando envolvida na regulação do balanço energético através do aumento da ingestão alimentar, promove a redução da utilização de gordura como combustível (Tschop et al. 2000; Nakazato et al. 2001; Wren et al. 2001).

Evidências têm mostrado que a grelina se encontra expressa ou opera em diferentes níveis do eixo gonadotrópico assim como em outros tecidos reprodutivos. Considerando o efeito da grelina como sinalizador periférico de insuficiência energética (Zigman et al, 2003) e a expressão de receptores para este peptídeo, assim como para a leptina nos órgãos reprodutivos, parece ser possível que a grelina circulante possa contribuir para o controle funcional do eixo reprodutivo e sua integração com o balanço energético.

Apesar da relevância do tema, por atingir um expressivo número de mulheres na idade reprodutiva afetando sua qualidade de vida, há uma escassez de estudos conduzidos a fim de determinar as modificações do consumo alimentar e o papel dos nutrientes na TPM e seus condicionantes metabólicos e hormonais, fato que motivou o a presente revisão.

1.1. OBJETIVOS

- Esclarecer os possíveis mecanismos metabólicos envolvidos nas alterações da ingestão alimentar na Tensão Pré-Menstrual;
- Verificar a possível participação de peptídeos controladores do balanço energético com atuação no eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Gonadal nas alterações alimentares na Tensão Pré-Menstrual;
- Verificar os nutrientes envolvidos na etiologia dos sintomas da Tensão Pré-Menstrual.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando como palavras-chave: *ciclo menstrual, tensão pré-menstrual, síndrome pré-menstrual, hábitos alimentares e grelina*, sem limitação de período. A busca foi realizada em duas bases de dados - PubMed e Scielo, consideradas como das mais importantes e abrangentes em pesquisa. Tendo esta revisão o objetivo de rastrear todas as publicações existentes acerca do tema, foram incluídos todos os delineamentos de estudos disponíveis: ensaios clínicos, revisões, estudos transversais.

Foram encontrados 162 artigos, dos quais 118 relacionando especificamente aspectos nutricionais, ciclo menstrual e/ou tensão pré-menstrual.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL

3.1.2 DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO:

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) ou Tensão Pré-Menstrual (TPM) foi primeiramente mencionada em um estudo pelo Dr. Robert Frank, em 1931, e posteriormente melhor descrita e definida no *British Medical Journal*, em 1953 (Frank, 1931; Dalton, 1953). A SPM é uma condição comum caracterizada por sintomas físicos e comportamentais que ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual.

Estima-se que cerca de 75 a 80 % de todas as mulheres em idade reprodutiva vivenciaram sintomas fisiológicos brandos e aproximadamente 10% destas irão procurar ajuda ao seu médico, embora a síndrome propriamente dita esteja presente em apenas 2 a 8 % dessas mulheres (Valadares et al, 2006). Indivíduos podem ser classificados como tendo SPM quando apresentarem reclamações recorrentes de sintomas fisiológicos e somáticos (ou ambos), que ocorrem especificamente durante a fase lútea do ciclo e cessam no fim da menstruação, devendo ter ocorrido em pelo menos quatro dos seis ciclos anteriores. Uma grande quantidade de sintomas já foi descrita, dentre os quais se destacam como “clássicos”: irritabilidade, agressão, ansiedade, mudanças de humor, impulsividade, fadiga, depressão, tensão, descontrole emocional, decréscimo da concentração cognitiva, aumento da sensibilidade, inchaço e mastalgia (dores e inchaço das mamas). Inchaço abdominal, sudorese e fadiga são sintomas físicos típicos. Para serem classificados como TPM, os sintomas devem ser suficientemente severos para atrapalhar a funcionalidade normal das mulheres, sua qualidade de vida e relações interpessoais. Isto distingue a TPM dos sintomas fisiológicos normais que ocorrem durante o ciclo menstrual (angústia, fraqueza, entre outros) (Halbreich et al, 2007).

3.1.3 CAUSAS:

As causas da TPM são provavelmente multifatoriais. Sabe-se que a etiopatogenia é provocada por múltiplos fatores em combinações variáveis, tais como: deficiências de vitaminas (A, E e B₆), cálcio, magnésio e manganês, disfunções hormonais variadas

(hipoglicemia), fatores psicossomáticos, retenção hidrossalina, hiperprolactinemia, alterações dos peptídeos do lobo intermediário da hipófise e alterações nos níveis de prostaglandinas. O consumo excessivo de carboidratos foi associado com edema, alterações de humor e fadiga. Dieta rica em sódio foi associada com edema, e mulheres que consomem grandes quantidades de cafeína apresentam maior irritabilidade que os controles (de Melo, 2013). É postulado também, dentro da etiologia da TPM que as mulheres que desenvolvem esta síndrome apresentam uma exacerbação dos sintomas normais da menstruação após a ovulação, uma maior sensibilidade à produção endógena de progesterona ou uma funcionalidade anormal da serotonina, o que as torna mais propensas ao desenvolvimento dos sintomas. Isto leva aos diversos modos de tratamento que incluem métodos que suprimem a ovulação ou métodos que corrigem a suposta falta de serotonina (Thangaratinam et al, 2006).

3.1.4 DIAGNÓSTICO:

Há esforços em andamento para desenvolver um critério diagnóstico, mas nos primeiros cuidados às pacientes com TPM os médicos que tipicamente as manejam, se deparam com uma ampla série de sintomas não específicos associados à TPM. Diversas diretrizes diagnósticas e tempo limitado de atendimento dos médicos frequentemente estão associados a diagnósticos pobres, que por sua vez levam ao tratamento de um problema crônico de maneira inadequada ou inapropriada (Bryant et al, 2006). Os numerosos sintomas associados à TPM são o maior empecilho para a realização de um diagnóstico correto. A primeira ferramenta usada no diagnóstico da TPM são os recordatórios diários dos sintomas característicos. Porém, essa mostrou dificuldade na realização pelo paciente e, de entendimento pelo médico, devido à falta de acurácia do método (Reed S et al, 2008). Contudo, é possível determinar quais dos sintomas que se associam à TPM distinguem melhor a probabilidade de ocorrência do transtorno (Valadares et al, 2006)

Existem diferenças consideráveis entre as abordagens, diagnósticas, sendo mais utilizados os critérios dos seguintes órgãos: American College of Obstetricians and Gynecologists – (ACOG, 2000), American Psychiatric Association, 1994 – (DSM-IV-R) (ANEXO A). Como esperado, os critérios da American Psychiatric Association discriminam mais os sintomas emocionais e de relacionamento social. No entanto nenhum dos protocolos aborda alterações alimentares.

3.1.5 TRATAMENTO:

Desde a descrição original da Síndrome em 1931, diversas hipóteses avançaram com o objetivo de explicar a síndrome pré-menstrual, mas até agora a patogênese permanece especulativa. Essa incerteza reflete a quantidade variada de tratamentos existentes. Chakmakjian et al, 1983, sugeriram que há mais de 300 tratamentos diferentes para a TPM, tanto hormonais como não-hormonais. Dentre os primeiros, destacam-se reposição de progesterona (Dalton, 1984), estrogênios (de Lignieres et al, 1986; Watson et al, 1989), análogos do GnRH (Wyatt et al, 2004) e uso de anticoncepcionais (Freeman et al, 2001; Yonkers et al, 2005); por outro lado o uso de drogas não-hormonais incluem as seguintes: inibidores da recaptção de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina) (Rapkin et al, 1997), diuréticos (Burnet et al, 1991), ansiolíticos e antidepressivos (Freeman et al, 1999; Pearlstein et al, 1997). Além de tratamentos medicamentosos a reposição de certos nutrientes realizados através da dieta podem aliviar os sintomas, tais como Vitamina B₆ (cofator para síntese de serotonina e dopamina) (Wyatt et al, 1997), cálcio (diminuição de dores abdominais e migrâneas) (Stevinson et al, 2001) e óleo de prímula (aumenta a produção de ácido gama-linoléico reforçando a resposta aos hormônios ovarianos- estrógenos e progesterona) (Budeiri et al, 1996). Medidas mais severas podem ter efeito benéfico, como por exemplo, tratamento cirúrgico como histerectomia ou remoção do endométrio (Metcalf et al, 1992; Osborn et al, 1990). A maior parte das intervenções, porém, se baseia em observações informais, coleta de dados retrospectivos ou estudos-controle inadequados. Apesar das diferentes modalidades terapêuticas terem sido testadas por estudos caso-controle, somente alguns destes foram bem sucedidos. A ampla gama de escalas diagnósticas, critérios de avaliação de resultados e dosagem de regimes tornam difícil a comparação entre os estudos (Thangaratinam et al, 2006).

3.2 CICLO MENSTRUAL E ALIMENTAÇÃO:

Características hormonais e psicológicas particulares do ciclo menstrual e da TPM podem influenciar a expressão do apetite através de uma série de mecanismos e processos que influenciam o controle do consumo alimentar, incluindo alteração do tamanho da refeição ou lanche, ajustes no consumo de carboidratos ou gordura e mudança completa no consumo

energético (Gil et al, 2009; Buffenstein et al, 1995).

A regulação total da ingestão é complexa e pode ser melhor entendida como sendo um sistema psicobiológico que serve como integrador de influências biológicas e ambientais (Blundell, 1991). A atuação hormonal indireta ocorre através da influência sobre o ajuste fisiológico do organismo tornando-o mais suscetível ou vulnerável às forças ambientais que estimulam o consumo (Dye et al, 1997). Um fator ambiental importante é a composição nutricional da dieta praticada. A ingestão alimentar humana pode ser acessado através de valores quantitativos médios do consumo alimentar, tais como valor energético do alimento e sua composição em macronutrientes. A resposta endócrina pós-prandial associada à variabilidade das proporções destes macronutrientes nas refeições mostram porque certas combinações entre alimentos provocam maior saciedade, resultando em menor ingestão calórica do que outras (Schwarz et al, 2011).

Por outro lado, o apetite é representado por aspectos qualitativos, como escolha do alimento, preferências alimentares e apreciação de aspectos sensoriais do alimento (gosto, palatabilidade), bem como por fenômenos subjetivos, como a percepção da fome, plenitude e sensações hedônicas (Rogers et al, 1994) que acompanham o ato de alimentar-se. (Dye et al, 1997). Junto a estas características de consumo encontram-se outras conhecidas como “desejos/ânsias” ou “orgias por comida em geral, ou alimentos específicos.” Conseqüentemente, o fenômeno chamado de consumo alimentar pode ser analisado em termos de padrões alimentares estruturais (refeições, lanches) e componentes nutricionais (seleção de gordura, carboidratos, proteínas). As sensações subjetivas (ir atrás do alimento) acompanham estes padrões e podem ser levadas em consideração como causadores desses ajustes na alimentação (Bowen et al, 1990; Danker-Hopfe et al, 1995).

Diversos estudos sobre mudanças do padrão de consumo alimentar já foram realizados, tanto em animais como em humanos. Os resultados são divergentes (Reed et al, 2008), mas a maioria converge para a conclusão de que existe, sim, alterações no padrão alimentar durante a fase pré-menstrual ou fase lútea do ciclo menstrual (Martini et al, 1994; Barr et al, 1995), concordando que há um aumento no consumo alimentar geral (aporte energético total) e de alguns macronutrientes, principalmente carboidratos e alimentos mais palatáveis (Reed et al, 2008; Johnson et al, 1994; Gil et al, 2009).

Por outro lado, nos estudos não foi observada diferença estatística quando avaliado o consumo alimentar durante as diferentes fases do ciclo menstrual em mulheres em uso de anticoncepcionais (Anantharaman-Barr et al, 1988; Tucci et al, 2009), medicações antidepressivas ou ciclos anovulatórios (Barr et al, 1995), pois em todas essas situações as

flutuações hormonais estão ausentes ou minimizadas. Além disso, mudanças alimentares, tais como o aumento do consumo de algum tipo específico de nutriente, não foram observadas em mulheres que realizam severas restrições no padrão alimentar (Schweiger et al, 1992).

3.2.1. ESTROGÊNIO, PROGESTERONA E OUTROS HORMÔNIOS:

Mudanças cíclicas nos níveis de estrogênio e progesterona ao longo do ciclo menstrual estão associadas com flutuações de outros hormônios e seus efeitos fisiológicos. Estas últimas incluem flutuações das catecolaminas (noradrenalina, adrenalina e dopamina), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, hormônio do crescimento, hormônios tireoidianos e opióides endógenos (Ferin 1984; Wardlaw et al, 1982). A maioria desses hormônios tem seu pico na fase lútea e sua concentração diminui na fase folicular. Todos esses participam na regulação metabólica, no uso de substratos energéticos e na ingestão alimentar, e podem ser considerados parcial ou indiretamente responsáveis pelas diferenças ocorridas nessas variáveis (Abraham, 1983; Bancroft et al, 1985).

Dye et al, 1997, publicaram uma revisão avaliando a relação entre o ciclo menstrual e a ingestão alimentar em mulheres. Dos 30 estudos analisados, 27 demonstraram aumento do consumo alimentar na fase lútea do ciclo menstrual. Estes resultados são corroborados pela revisão publicada por Buffenstein et al (1995) após avaliarem 19 estudos, confirmando o aumento do consumo alimentar na fase pré-menstrual.

Estudos com animais confirmam os mesmo achados, isto é, a ingestão energética encontra-se reduzida no período ovulatório, quando os níveis plasmáticos de estrogênio aumentam e, que a ingestão alimentar aumenta após a ovulação, quando os níveis plasmáticos de progesterona estão elevados (Blaustein, 1976; Wade, 1976; Wade et al 1992). Conseqüentemente, foi criada a hipótese de que os estrogênios reduzem o apetite e a ingestão alimentar e, por conseguinte, possuem efeito contrário ao estímulo do apetite, realizado pela progesterona. Esta possui um metabólito com atividade psicotrópica e um precursor: allopregnanolona e pregnenolona, respectivamente. Essas substâncias interagem com o complexo receptor do ácido-gama-amino-butírico (GABA) alterando a excitabilidade neural. A allopregnanolona possui atividade ansiolítica e sua diminuição, portanto, predispõe a ansiedade. Já a pregnenolona antagoniza o outro metabólito promovendo ansiedade. Assim, quando aumenta a disponibilidade de progesterona os sintomas da TPM pioram. O desequilíbrio do controle da metabolização da progesterona, em que a oferta do metabólito ansiolítico está diminuída e a oferta do precursor ansiogênico aumentada corrobora seu efeito

do aumento da ingestão alimentar (de Melo, 2013). De fato alguns estudos evidenciaram que a ingestão calórica aumentou entre 90-500 kcal/dia em comparação com a fase folicular do ciclo (Li, 1999; Pelkman et al, 2000; Barr et al, 1995; Danker-Hopfe et al, 1995). Deste modo, a maior parte das informações obtidas em estudos com humanos indicam mudança no consumo alimentar em resposta às mudanças nos níveis hormonais ovarianos (Dalvit, 1981; Lissner et al, 1988; Tarasuk et al, 1991; Pliner et al, 1983).

Ações diretas do estrogênio sobre o sistema central neurotransmissor podem ter papel crítico na regulação do apetite. Neste contexto, pensa-se que o estradiol atua como sinal inibitório crucial entre o eixo hipotalâmico-gonadal e o controle neural do apetite, reduzindo, assim, a quantidade de alimento por refeição através da inibição do consumo alimentar (Wade, 1972). A noradrenalina, dopamina e serotonina também desempenham seu papel no controle do comportamento alimentar através da promoção da ingestão, regulação e inibição da mesma, respectivamente. O estrogênio age inibindo a conversão de dopamina em noradrenalina; conseqüentemente quando sua concentração aumenta (fase folicular) haverá maior controle do apetite (Simpson et al, 1973).

O controle endógeno realizado pelos opióides encontra-se como o primordial regulador biológico do apetite (Thangaratinam et al., 2006). Sua relação na regulação da ingestão alimentar se refere principalmente ao aumento do consumo de lipídios quando estes peptídeos encontram-se elevados. Este sistema é afetado negativamente pelas mudanças nos níveis de estrogênio, o qual inibe tanto a secreção quanto a resposta a estes. Durante a fase lútea, quando as concentrações de opióides e progesterona aumentam, o processo de lipogênese é favorecido, provocando acúmulo de gordura no tecido adiposo através da atividade da lipase lipoprotéica na membrana celular (Wade et al, 1979). Isto leva a um decréscimo nos triglicerídios plasmáticos e conseqüente aumento pelo desejo de alimentos ricos em gordura (Hansen et al, 1980). O estrogênio, por outro lado, promove a lipólise. Isto então aumentará a concentração plasmática dos ácidos graxos livres e promoverá sua utilização como combustível metabólico, desencorajando a ingestão alimentar. Este efeito pode contribuir para o decréscimo do consumo de gorduras no período periovulatório e aumento deste na fase lútea (Faix et al, 1993).

O processo de ovariectomia em ratos, que desregula a função normal do eixo hipotalâmico-gonadal através da redução da secreção de estrogênios e eliminação quase total de estradiol na circulação, resulta em aumento do consumo alimentar e aumento de 10-30% de massa gorda (Mystkowski et al, 2000; Wade et al, 1979). Estes efeitos possivelmente devem ocorrer também em humanos.

3.2.2 CICLO MENSTRUAL E TAXA METABÓLICA BASAL:

Mudanças na alimentação podem ocorrer paralelamente a mudanças observadas na taxa metabólica basal durante o ciclo menstrual (Solomon et al, 1982; Webb, 1986; Bisdee et al, 1989; Dye et al, 1997). Um grande número de estudos tem mostrado que o gasto energético diário muda durante as fases do ciclo menstrual (Buffenstein et al, 1995). Um aumento na taxa metabólica basal (Solomon et al, 1982), na taxa metabólica durante o sono (Bisdee et al, 1989; Meijer et al, 1992) e no gasto energético de 24 horas (Bisdee et al, 1989; Howe et al, 1993; Webb, 1986) têm sido relatados na fase pré-menstrual. O menor valor observado do gasto energético ocorre durante a última metade da fase folicular enquanto o maior valor está representado na fase lútea. Essas diferenças contribuem para o aumento de 5 a 10% do gasto energético de 24 horas. Portanto, em uma mulher cujo gasto diário é de 2500 kcal/dia, poderá haver uma diferença de 250 kcal entre as duas fases do ciclo. A maior parte deste aumento, relacionado à elevação da taxa metabólica basal, pode ocorrer parcialmente devido à flutuação dos níveis de T3 (forma ativa do hormônio tireoidiano), responsável pela regulação da taxa metabólica, concomitante ao aumento da progesterona nesta fase (Lariviere et al, 1994).

Quando as concentrações de progesterona não estão significativamente elevadas, como ocorre em ciclos anovulatórios, o padrão do aumento do gasto energético durante a fase lútea está ausente. Existem evidências que o uso de anticoncepcionais orais, que inibem a ovulação, anule o aumento do gasto energético. No entanto, o aumento deste gasto energético pode não ser diretamente relacionado aos níveis de progesterona, devendo-se levar em consideração a concomitante regulação hipotalâmica sobre este mecanismo (Bisdee et al, 1989)

Além disto, está bem descrito que os hormônios sexuais podem, também, influenciar peptídeos reguladores do apetite como grelina, leptina, glucagon-like-peptide 1, colecistoquinina e peptídeo YY (Budak et al, 2006), apontando a sua relação com outra via de regulação do apetite

3.3 TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL E INGESTÃO ALIMENTAR

O aumento do apetite e do desejo pela comida é considerado um sintoma característico da TPM. O dilema mais frequente que aparece nos estudos é se a TPM é um extremo do

processo normal do ciclo menstrual ou um fenômeno qualitativamente diferente (Valadares et al, 2006).

Em relação ao consumo alimentar, uma visão mais antiga sugere que pessoas que sofrem desta síndrome experimentam flutuações do apetite e ingestão de alimentos semelhantemente às outras (que não apresentam TPM), mas em uma intensidade maior (Hill et al, 1989; Brzezinski et al., 1990). Porém, estudos recentes mostram relação positiva e significativa quando avaliada a severidade dos sintomas da TPM com o aumento do consumo calórico (Schweiger et al, 1992; Wurtman et al, 1989). Both-Orthman et al (1988) encontraram aumento do apetite em mulheres com TPM na fase pré-menstrual quando comparada à fase pós-menstrual em relação a mulheres livres dos sintomas. Concomitantemente, houve correlação significativa entre aumento de apetite e mudanças de humor, ou ocorrência de depressão durante a fase pré-menstrual em mulheres com TPM, o que sugere relação entre apetite e humor e distingue este grupo daquele formado por mulheres sem sintomas. A lógica dessa relação deve-se ao fato de que as mulheres possuem maior desejo por alimentos específicos cuja ingestão irá amenizar sua depressão (Cohen et al, 1987; Bancroft et al, 1988).

3.3.1 DIFERENÇAS NO PADRÃO DE CONSUMO DE MACRONUTRIENTES:

Em contraste aos efeitos cíclicos no consumo total de energia, descrições sobre o padrão de consumo específico de macronutrientes durante o ciclo menstrual são inconsistentes (Dye et al, 1997) tanto entre diferentes estudos como dentro dos mesmos. Enquanto o consumo absoluto de um macronutriente deva aumentar desde a fase folicular até a fase lútea (Barr et al, 1995; Gil et al, 2009), a porcentagem que cada macronutriente representa no consumo energético total pode variar, ou seja, pode haver maior consumo em gramas de carboidratos, proteínas e gorduras na fase lútea quando comparada à fase folicular. Porém, quando avaliada a porcentagem total desses nutrientes na fase lútea, não ocorre variação na totalidade da porcentagem final (quantidade total de alimentos ingeridos). Além disso, questões metodológicas, como a habilidade da população em diferenciar carboidratos de gorduras quando se têm produtos ricos em ambos macronutrientes, exercem potencial dificuldade em se determinar uma avaliação mais acurada (Trout, 2007).

Existem evidências que sugerem aumento significativo no consumo de carboidratos no período pré-menstrual (Dalvit-McPhillips, 1983; Hrboticky et al, 1989; Lyons et al, 1989; Brzezinski et al, 1990), redução do consumo de carboidratos e proteínas no período ovulatório

(Lyons et al, 1989) e aumento no consumo de gordura (Anantharaman-Barr et al, 1988; Tarasuk et al, 1991; Johnson et al, 1994) ou gordura e proteína na fase lútea (Gallant et al, 1987). A visão mais bem aceita e divulgada é a de que a alteração mais comumente observada se refere ao aumento do consumo dos carboidratos no período pré-menstrual (Cross et al, 2001; Gil et al, 2009).

O consumo aumentado de carboidratos, referido como “desejo por carboidratos” (carbohydrate craving) (Trout, 2007; Buffenstein et al, 1995), foi relatado pela maior parte das mulheres avaliadas em estudos realizados nesta área (Weingarten et al, 1991). Os alimentos mais citados eram produtos como chocolates, bolos e sorvetes, principalmente durante a fase lútea do ciclo menstrual (Paykel et al, 1973). Esta preferência deve-se ao fato de que além de conter grande quantidade de carboidratos simples na sua composição, o chocolate possui grande quantidade de gordura, o que lhe atribui sabor e textura, estimulando as propriedades sensoriais (Li, 1999; Johnson et al, 1994; Tarasuk et al, 1991; Abraham et al, 1981).

O desejo por alimentos ricos em gorduras e carboidratos durante a fase pré-menstrual pode ser explicado através de questões sensoriais e sensações experimentadas pelas mulheres nesta fase (Drewnowski, 1992; Rogers et al, 1994). A percepção de sabores e aromas varia durante o ciclo, mas encontra-se aumentada durante a fase lútea (Danker-Hopfe et al, 1995; Bowen et al, 1990). Assim, pode-se dizer que através deste aumento da percepção (Rogers et al, 1994), torna-se mais prazeroso ingerir alimentos ricos nesses nutrientes, os quais provocam sensações hedônicas e contêm propriedades naturais que aumentam o prazer e amenizam o desconforto.

3.3.1.1 USO DE NUTRIENTES COMO AMENIZADORES DOS SINTOMAS:

O uso de certos tipos de alimentos podem aliviar os sintomas provocados durante a TPM. Segundo Lima (2004) alimentos ricos em carboidratos complexos podem ser bastante úteis, pois estimulam a produção de serotonina e, também, regulam os níveis de glicose.

O cálcio, presente nos leites e derivados, pode ajudar a reduzir as oscilações de humor, cólicas abdominais, inchaço e contrações musculares resultantes da TPM; também ajuda a regular as substâncias químicas do cérebro e os hormônios que afetam o humor (Thys-Jacobs et al, 1998).

Mulheres que sofrem de TPM costumam ter níveis baixos de magnésio (frutas e hortaliças, sementes, grãos e derivados), o que as predispõe à dor de cabeça, retenção hídrica e dor mamária, durante esse período (Facchinetti et al, 1991). Apesar dos resultados muitas

vezes contraditórios, alguns estudos mostram que os alimentos ricos em vitamina B6, como o abacate, a banana e o salmão, auxiliam a produção de serotonina e reduzem a ansiedade e a depressão causadas pela TPM (Patricia et al, 2011). A vitamina B6 também ajuda a aumentar o acúmulo de magnésio nas células.

Alimentos à base de soja também são recomendados; as isoflavonas como a genisteína (assim como as lignanas da linhaça) são fitoestrógenos que ajudam a equilibrar as oscilações hormonais, reduzindo os altos níveis de estrogênio, que contribuem para a TPM.

Consumir alimentos com alto teor de ácidos graxos ômega 3, como peixes e frutos do mar, pode aliviar as cólicas menstruais ao estimular a produção de prostaglandinas. Também ajudam a reduzir a depressão, comum na TPM.

A suplementação de vitamina E (óleos vegetais, sementes, folhas verdes) não é obrigatória, porém, pode causar melhora nos sintomas (de Melo, 2013).

Além dos alimentos relatados acima pode haver uso de diuréticos com o intuito de amenizar a retenção hídrica provocada na fase lútea pela ação da progesterona que inibe competitivamente o efeito da aldosterona.

3.4 TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL E SISTEMA RECOMPENSA

O papel desempenhado pela serotonina na mudança de apetite durante a TPM tem sido bastante estudado. Sabe-se que este neurotransmissor possui ações sobre a função cerebral, atuando diante da composição da dieta (Fernstrom et al, 1971) e no controle do padrão alimentar e aumento de desejos por alimentos (Blundell, 1992) e, também se encontra atuante sobre aspectos físicos e psicológicos durante a fase pré-menstrual.

A serotonina está relacionada com a etiologia da SPM. Mulheres com SPM têm níveis menores durante a fase lútea e possuem déficit na resposta ao triptofano. Durante esse período as pacientes estão mais suscetíveis aos diversos estímulos (internos e ambientais) que facilitam a ingestão e o exagero. Assim, a fase pré-menstrual pode ser considerada como o tempo no qual a mulher está mais vulnerável ao consumo excessivo e, também, à depressão.

A serotonina é considerada um mediador na relação existente entre apetite e humor (Wurtman, 1993). Esta hipótese é baseada na evidência de que níveis baixos de serotonina induzem ao humor alterado. Há argumentos que desejos por alimentos em particular (chocolates ricos em carboidratos e triptofano), ocorrem em resposta à diminuição dos níveis de serotonina no cérebro e, foi sugerido, que esse efeito pode ter sido um mecanismo adaptativo para compensar a falta do neurotransmissor durante a TPM (Gil et al, 2009).

Portanto, aumentar a ingestão de carboidratos serve como uma forma de automedicação com o objetivo de aliviar o mal-humor.

Foi sugerido que o consumo de refeições ricas em carboidratos aumentam a disponibilização de triptofano (precursor da serotonina) no cérebro. Consequentemente, aumenta a síntese do neurotransmissor, assim como sua concentração. O consumo de carboidratos pode atuar como uma resposta compensatória para as flutuações dos níveis de serotonina durante o ciclo menstrual.

Wurtman et al, (1989) demonstraram que a administração de carboidratos pode aliviar a depressão pré-menstrual em mulheres com TPM. O consumo de uma refeição rica em carboidratos e pobre em proteínas no jantar aprimorou o estado de humor em mulheres com TPM no período mais tardio da fase lútea. Isto coincide com o aumento da serotonina provocado pelos carboidratos nessa fase. No entanto, não há evidências suficientes que mostrem a preferência por carboidratos na TPM o que limita a possibilidade de se estender este conceito e aplicá-lo na prática (Abraham et al, 1981; Cudworth et al, 1975; Sophos et al, 1987). Um estudo mais recente mostra que a relevância fisiológica do mecanismo envolvendo carboidratos fontes de triptofano, utilizados como amenizadores dos sintomas da TPM, é incerta e ainda permanece controversa (Trout et al, 2008)

Estudos mostram que hormônios ovarianos (esteroides) exercem ação regulatória sobre o sistema serotoninérgico, afetando o metabolismo, ação e seus receptores (Rapkin, 1992; Severino, 1994). Em revisão de 170 estudos a única conclusão possível é que a queda dos esteroides gonadais na fase lútea resulta em decréscimo da atividade serotoninérgica (Halbreich et al, 1993).

Outros estudos (Ulrich et al, 1994; Young et al, 1998) demonstram que a regulação central e hipotalâmica de liberação do hormônio FSH e de prolactina envolvem a participação da serotonina. Estas informações, associadas à evidências da ritmicidade periférica da serotonina, sugerem que, enquanto os esteroides ovarianos podem modular o sistema serotoninérgico, a serotonina também modula a secreção gonadotrófica (Oliveira et al, 2008).

Os caminhos para a sinalização do apetite no cérebro durante o consumo de refeição equilibrada e refeições mais palatáveis, são distintos. Com refeição equilibrada os sinais são transmitidos do trato gastrointestinal ao cérebro, aonde o conteúdo de energia e o sabor da comida são registrados. Na ausência de fortes sabores atrativos, o hipotálamo realiza a integração da ingestão energética, através da interação de vários sinais do apetite a seus receptores no hipotálamo - no núcleo arqueado, sendo um importante local da regulação do balanço energético. Ocorre a cessação da ingestão. Com refeições mais palatáveis o gosto

atrativo da comida é registrado, levando à ativação do centro de recompensa, sendo o núcleo acumbens um dos mais importantes locais. Este centro de recompensa possui conexões diretas com o hipotálamo, influenciando o mecanismo de homeostase energética no hipotálamo. O resultado final é a prolongação da ingestão (Erlanson-Albertsson, 2005)

Figura 1.

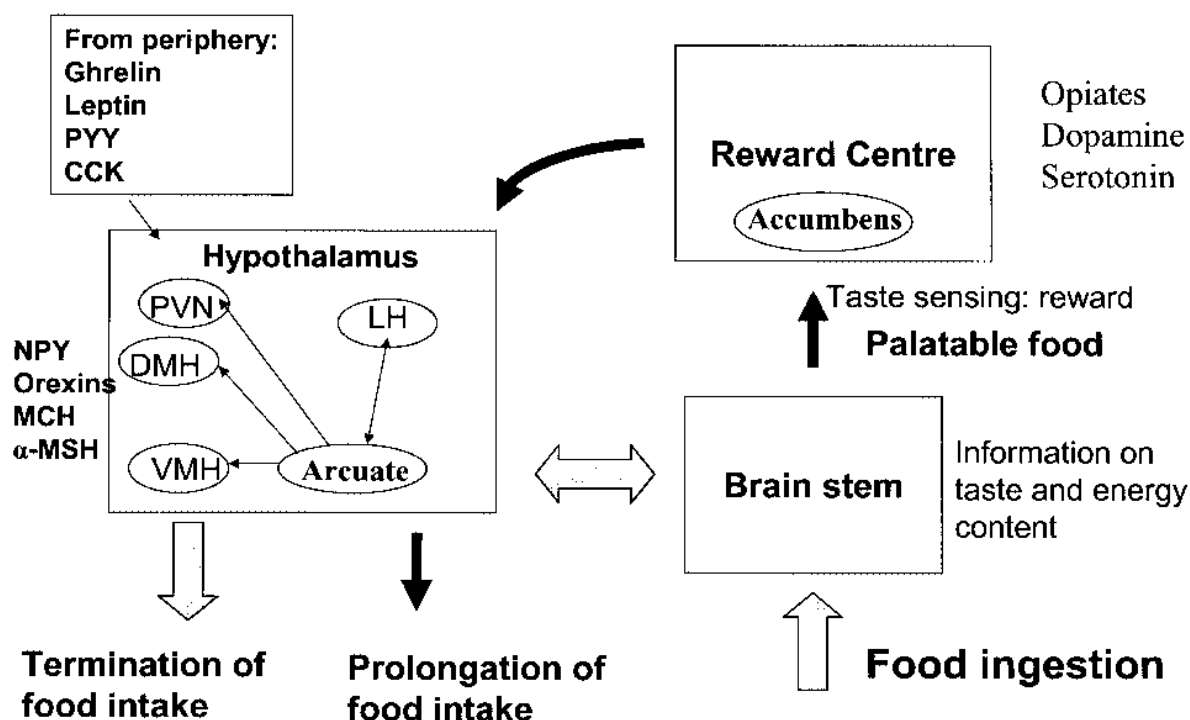


FIGURA 1. Sistema de recompensa entre a ingestão alimentar e seus reguladores hipotalâmicos

(LH; hipotálamo lateral, PVN; núcleo paraventricular, DMH; hipotálamo dorsomedial, VMH; hipotálamo ventromedial).

4. GRELINA E O CONTROLE HORMONAL DA INGESTÃO ALIMENTAR:

A regulação do peso corporal é alcançada através de caminhos hormonais e neuroendócrinos complexos, que resultam na homeostase energética (Cummings et al. 2005). Hormônios relacionados à quantidade de gordura corporal e o SNC são os principais alvos nos quais o sistema de controle atua com o objetivo de regular a homeostase energética (Gil-Campos, 2004). Interações que ocorrem no SNC estimulam o consumo de alimentos e processos anabólicos promovendo ganho de peso, enquanto outras reduzem a ingestão e

promovem processos catabólicos, favorecendo perda de peso (Batterham et al. 2002; Marx, 2003). Hormônios como a leptina, insulina, adiponectina e catecolaminas atuam regulando o metabolismo energético. A grelina também está envolvida na regulação do comportamento alimentar e homeostase energética (Ariyasu et al. 2002; Shiiya et al. 2002).

4.1 CARACTERIZAÇÃO:

A grelina é o único hormônio orexígeno identificado até o momento (Date et al, 2000; Tomasetto et al, 2000; Tschop et al, 2000; Nakazato et al, 2001; Wren et al, 2001). Foi inicialmente encontrada como um ligante endógeno do receptor do hormônio de crescimento (GHS-R) (Takaya et al, 2000) e estudos apontam evidências de que a grelina possui papel na regulação da homeostase energética (Druce et al, 2004; Horvath, 2005).

Foram encontradas duas formas principais de grelina em ratos e humanos: grelina acilada e a forma não-acilada (Date et al, 2000; Hosoda et al. 2000a, 2003). Em homens a grelina não acilada é a forma predominante na circulação (Hosoda et al, 2003). Células contendo grelina também são encontradas no intestino delgado e grosso, no pâncreas, rins, placenta, órgãos do sistema reprodutivo e SNC (Kojima et al, 1999; Hosoda et al, 2000b).

4.1.2 SINALIZAÇÃO:

A sinalização celular é realizada através dos receptores de GH, os quais são proteínas G acopladas e mostram forte homologia entre as espécies. Há dois tipos de DNA do receptor de GH resultantes de processos alternativos do pré-RNAM: o tipo 1a, que está altamente expresso no hipotálamo e na hipófise e o tipo 1b, que parece não ser ativado pela grelina. Quando não ocorre ligação direta com neuropeptídeos do hipotálamo, a grelina é geralmente ligada em terminais pré-sinápticos dos neurônios NPY, aonde exerce efeito agudo mediante a estimulação da atividade orexígena destes, antagonizando os efeitos da leptina (hormônio supressor do apetite proveniente do tecido adiposo) (Shintani et al, 2001; Bagnasco et al, 2002) e exerce efeito crônico quando atua sobre genes codificadores dos promotores de AgRP. (Thompson et al, 2004; Cone, 2005; Horvath T, 2005).

O aumento da liberação de dopamina em sítios alvo indica papel modulador no comportamento alimentar via circuito de recompensa. Este é provocado pela ativação do receptor próprio da grelina na região mesolímbica (Guan et al, 1997).

4.2 MECANISMO DE AÇÃO

Os níveis de grelina se elevam antes e decrescem após a refeição, mostrando papel importante no início das refeições e saciedade numa resposta inversa à da insulina (Tschop et al, 2000; Cummings et al, 2001; Bacha, 2005). Além disso, a grelina está envolvida na regulação do balanço energético aumentando a ingestão alimentar e reduzindo a utilização de gordura como fonte energética (Tschop et al, 2000; Nakazato et al, 2001) A grelina também está envolvida na regulação do metabolismo da glicose, atuando, possivelmente, na regulação das atividades da insulina em seres humanos (Murata et al, 2002). Além disso, a grelina parece estar relacionada com a regulação do gasto energético (Zigman et al, 2005; Maffei et al, 2006).

Um padrão recíproco desses sinais hormonais aferentes transmite ritmicidade ao sistema NPY, caminho final para a expressão do apetite no hipotálamo. Foi demonstrado que a leptina inibe tanto a secreção de grelina quanto a estimulação da alimentação provocada por essa. Foi sugerido que essa atuação dupla da leptina possui efeito regulatório importante para realização do feedback entre a periferia e o hipotálamo, regulando a manutenção do peso (Barazzoni et al, 2003; Cummings, 2003; Konturek et al, 2004) e que, a ruptura dessa comunicação (leptina-grelina-NPY) impele perda do controle hipotalâmico, levando ao ganho de peso anormal e obesidade (Kalra et al, 2005).

4.3. GRELINA E REGULAÇÃO DO APETITE:

A primeira evidência do envolvimento da grelina na regulação do apetite foi obtida por Arvat et al. (2000) num estudo sobre liberação de GH. Nesse estudo, os autores encontraram em três de quatro voluntários saudáveis nos quais foi injetada grelina, relato de aumento de fome como “efeito colateral” após a injeção.

O papel desempenhado pela grelina na regulação do apetite e ingestão de alimentos a curto prazo mostram níveis plasmáticos dependentes da ingestão recente de alimento; esses se encontram aumentados durante períodos de fome e declinam após uma refeição (Tschop et al, 2001).

Os fatores mais importantes que promovem produção de grelina são fome, hipoglicemia e leptina, enquanto os fatores inibitórios mais destacados são ingestão de alimentos, hiperglicemia e obesidade (Cummings et al, 2001; Toshinai et al, 2001; Tschop et

al, 2001; Shiiya et al, 2002). Níveis elevados de glicose e consequente hiperglicemia reduzem a secreção de grelina; no entanto, dilatação estomacal não apresenta esse efeito (Shiiya et al, 2002). A profundidade e duração dos efeitos prandiais da grelina são dose-dependentes em relação à energia consumida (Callahan et al, 2004). Isto significa que grandes refeições inibem tanto a secreção de grelina como a fome, mais do que pequenas refeições.

Há resultados conflitantes em relação aos efeitos específicos dos nutrientes sobre a resposta da grelina pós-prandial. Inicialmente, havia sido proposto que uma dieta rica em gordura reduzia os níveis plasmáticos de grelina, enquanto dietas ricas em proteínas teriam efeito contrário (Lee et al, 2002). No entanto, atualmente sabe-se que a ingestão energética inibe a grelina numa ordem de eficácia (ratos e humanos) que possui a seguinte ordem: carboidratos > proteínas > lipídios (Cummings et al, 2005).

.Os efeitos pós-prandiais da composição da dieta e níveis circulantes de grelina acilada em mulheres saudáveis foram estudados (Al Awar et al, 2005). A grelina acilada caiu significativamente após ingestão de refeições balanceadas. Bebidas açucaradas ricas em frutose tiveram menor efeito inibitório sobre a grelina do que bebidas isoenergéticas com glicose, provavelmente pela menor capacidade da frutose em aumentar concentração plasmática de insulina comparada à glicose. Independentemente do efeito da grelina sobre o apetite em mulheres saudáveis, este hormônio parece realçar a percepção da palatabilidade da comida oferecida (Druce et al, 2006).

O estado nutricional também influencia nas quantidades dos níveis de grelina em humanos. De fato, níveis de grelina aumentam em resposta à perda de peso resultante de dietas pobres em energia, modificações no estilo de vida, câncer, caquexia, doença de Huntington, anorexia e bulimia nervosa e insuficiência crônica cardíaca, renal, pulmonar e hepática (Horvath et al, 2001; Tanaka et al, 2002; Tolle et al, 2003; Cummings et al, 2005). Isto leva à sugestão de que a grelina sinaliza a necessidade da conservação de energia e que sua secreção é o ponto chave que neutraliza uma subsequente deficiência energética, prevenindo a caquexia (Horvath et al, 2001; Cummings et al, 2005).

Independente de outros fatores, a grelina circula em proporção ao estoque de energia corporal e exhibe mudanças compensatórias em resposta à flutuação de massa gorda (Cummings et al, 2005).

4.4. GRELINA E EIXO GONADAL

Evidências têm mostrado que a grelina se encontra expressa ou opera em diferentes níveis do eixo gonadotrópico assim como em outros tecidos reprodutivos. Contudo, os dados disponíveis ainda são limitados e a caracterização do mecanismo de ação da grelina e seu potencial papel com outros reguladores do sistema reprodutivo ainda permanece largamente inexplorada (Barreiro, 2004).

A presença e localização celular da grelina e seu receptor funcional (1a GHS-R) no ovário em humanos pôde ser demonstrada usando técnicas de imunohistoquímica com anticorpos policlonais (Gaytan et al, 2003). O peptídeo foi encontrado em células intersticiais do hilus ovariano e no corpo lúteo jovem e maduro quando avaliado por técnicas de imunoreação. A expressão ovariana do GHS-R 1a mostrou um padrão mais amplo de distribuição nos tecidos, tais como em oócitos, células foliculares, células lúteas do corpo lúteo jovem, maduro, velho e em degradação e células intersticiais do hilus. A presença de ambos os componentes (ligando e receptor) do sistema de sinalização de grelina dentro do eixo gonadal abre a possibilidade de um potencial papel regulador desta molécula na função ovariana sob condições fisiológicas e fisiopatológicas (Gaytan, 2005). Em contraste, sinais de grelina não foram achados em folículos ovarianos em nenhuma fase de desenvolvimento nem em corpo lúteo recém-formado (estágios iniciais do desenvolvimento) e durante sua degeneração.

As vinculações da grelina com o sistema reprodutor não estão restritas à sua expressão ou ações diretas nos ovários e testículos; ações extragonadais dentro do eixo reprodutivo também foram documentadas. No entanto, informações nesta área ainda são insuficientes. A princípio, considerando o efeito da grelina como sinalizador periférico de insuficiência energética (Zigman et al, 2003) e, o efeito reprodutivo comprovado de outros reguladores do balanço energético como a leptina, parece ser possível que a grelina circulante possa contribuir para o controle funcional do eixo reprodutivo e sua integração com o balanço energético.

Recentemente, observações do efeito inibitório da grelina no controle da secreção de LH em ratos (Fernandez-Fernandez et al, 2004) puderam ser corroborados por experimentos conduzidos em macacos rhesus oforectomizados, depois de avaliações detalhadas do padrão pulsátil da liberação de LH após infusão de grelina (Vulliemoz et al, 2004). Em humanos, apesar das respostas estimulatórias em termos de secreção de prolactina após administração de grelina, efeitos específicos desta sobre a secreção de LH ainda não foram demonstrados

(van Der Lely et al, 2004). Evidências de que a grelina inibe a estimulação de secreção de LH pela naloxona, um receptor opióide antagonista (Delitala et. al, 1981), indica que esta possui um efeito mediador inibitório no SNC no eixo hipotalâmico-gonadal em humanos (Lanfranco et. al, 2008). A grelina pode, também, interagir com o sistema opióide no controle neuronal da secreção de gonadotrofinas. Esta e seus receptores se encontram expressos no SNC e atuam através de sinais orexígenos mediante os neuropeptídeos NPY, AgRP e orexina (Kamegai et al, 2000; Toshinai et al, 2003) que por sua parte também desempenham papel no controle hipotalâmico no eixo gonadal (Vulliamoz et al, 2005). A inibição realizada pela grelina da secreção de gonadotrofinas pode ser mediada por esses peptídeos. Alguns autores encontraram, em cultura de células lúteas da granulosa, que a grelina exerce efeito inibitório na esteroidogênese (produção de estradiol e progesterona), na ausência ou presença do HCG atuando através do seu receptor funcional GHS-R1a (Viani et. al, 2008). Alguns experimentos sugerem que os efeitos do estradiol no comportamento alimentar também pode envolver a atenuação de sinais orexígenos, possivelmente pela modulação dos efeitos periféricos da grelina em neuropeptídeos hipotalâmicos envolvidos no controle alimentar, como NPY.

5. DISCUSSÃO

A TPM ou SPM é uma condição comum caracterizada pela exacerbação de sintomas físicos e comportamentais que ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual, dos quais os mais comumente relatados são: dores de cabeça e mastalgia, irritabilidade, fadiga, depressão, dores abdominais e aumento de apetite (Halbreich U. et al, 2007) que cessam no fim da menstruação, em pelo menos quatro dos seis ciclos anteriores. Diversos estudos vêm sendo realizados com o intuito de descobrir possíveis causas que provoquem esses sintomas que interferem na qualidade de vida das mulheres. Cerca de 2 a 8% das mulheres sofrem com sintomas muito severos que provocam problemas tanto na vida social (relações de trabalho) como na parte afetiva (Valadares G.C. et al, 2006).

Ainda não existe tratamento para a TPM, pois o seu diagnóstico não é preciso. Uso de antidepressivos, inibidores da recaptação de serotonina, ansiolíticos, entre outros medicamentos estão sendo utilizados como formas de tratamento (Rapkin et al, 1997; Freeman et al, 1999; Pearlstein et al, 1997). Também alguns nutrientes específicos teriam efeito benéfico, tais como ingestão de vitamina B₆ (cofator para formação de serotonina) (Wyatt et al, 1997), cálcio (Stevinson et al, 2001) e óleos ricos em ácido linoléico (prímola) (Budeiri et al, 1996), mas a utilização desses nutrientes não é suficiente para modular positivamente os efeitos da TPM. O uso de anticoncepcionais também atua como amenizador dos sintomas; sua ação é mediante a manutenção de níveis constantes de estrogênio e progesterona, evitando variações ou picos destes hormônios que possam provocar alterações metabólicas no organismo (Freeman et al, 2001; Yonkers et al, 2005).

O papel fisiológico desempenhado pelos hormônios durante o ciclo menstrual é de extrema importância e está relacionado ao aparecimento dos sintomas da TPM (Gil et al, 2009; Buffenstein et al, 1995).

As diferentes fases do ciclo menstrual apresentam padrões de comportamento alimentar distinto. Enquanto se relata o aumento da ingestão durante a fase lútea (predomínio da ação da progesterona), na fase folicular (predomínio da ação do estrogênio), a ingestão permanece constante (Dye et al, 1997; Buffenstein et al, 1995). As ações exercidas por esses hormônios são complementares e dependem também dos níveis circulantes de substâncias endógenas do sistema neuroendócrino os quais podem atuar concomitantemente reforçando a ação dos anteriores, quais sejam: dopamina, noradrenalina, serotonina, opióides, leptina e grelina (Ferin, 1984; Wardlaw et al, 1982)

É durante a fase lútea que os sintomas da TPM encontram-se mais exacerbados e é neste período que condutas dietéticas devem ser exercidas com o objetivo de manter um controle alimentar adequado e amenizar o consumo excessivo de alimentos que poderia trazer danos à saúde, causando problemas, tais como obesidade. Outro fator que influencia neste processo de aumento de consumo é o relacionado às sensações hedônicas (Rogers et al, 1994) provocadas pela ingestão de um alimento específico, vinculadas ao sistema de recompensa hipotalâmico relacionado ao núcleo acumbens (Erlanson-Albertsson, 2005). Neste contexto pode haver relação direta com o aumento dos níveis de serotonina através da ingestão de alimentos que provocam prazer e conforto, como os doces e gorduras, que podem funcionar como alternativa para amenizar os sintomas da TPM (Gil et al, 2009)

Paralelamente o comportamento alimentar alterado na fase lútea pode também estar condicionado ao aumento do gasto energético, o que dá, conseqüentemente, início à necessidade do aumento do aporte calórico. Estima-se uma necessidade de 5 a 10% de aumento em decorrência deste gasto aumentado (Lariviere et al, 1994).

Estudos ainda não conseguem comprovar qual o tipo de alimento que é mais consumido como amenizador dos sintomas (Both-Orthman et al, 1988). A maior parta das atuais evidências parece evidenciar que a busca é por alimentos mais palatáveis e ricos em carboidratos, conseqüentemente aqueles que possuem maior densidade calórica, tais como lanches, “snacks”, sorvetes e bolos, refrigerantes, chocolates (por serem estes alimentos ricos em triptofano - precursor da serotonina no cérebro) o que causaria um estado de prazer mais imediato (Cohen et al, 1987; Bancroft et al, 1988).

Recentemente se tem estudado bastante o papel de dois hormônios que atuam no centro regulador do apetite: leptina e grelina. A leptina é produzida no tecido adiposo e atua como sinalizador da saciedade; por outro lado a grelina, produzida principalmente pelas células do estômago, mas também em outros tecidos como pâncreas, rins, gônadas, atua como sinalizador orexígeno (Kojima et al. 1999; Date et al. 2000; Tomasetto et al. 2000; Tschop et al. 2000; Nakazato et al, 2001; Wren et al, 2001), traduzindo para o cérebro mensagens de que deve haver consumo de alimentos em certas situações. A descoberta da grelina é recente e sua relação com a ingestão alimentar e a regulação do eixo hipotalâmico-gonadal precisa ser melhor compreendida. A secreção de grelina tem relação inversa com níveis de leptina (Rosicka et al, 2003; Tolle et al, 2003), insulina (Mohlig et al, 2002; Saad et al, 2002), glicose (Flanagan et al, 2003; Tschop et al, 2000; Nakagawa et al, 2002; Nakai et al, 2003), entre outros e possui relação direta quando há privação da ingestão alimentar, atuando, esta, como regulador dos estoques de energia no organismo. Desta maneira, a grelina encontra-se

aumentada no organismo quando os estoques tanto a curto como a longo prazo estão diminuídos, ocasionando estímulo orexígeno através do hormônio NPY, o qual atua no centro regulador do apetite no eixo hipotalâmico. Esse feedback é de extrema importância para manter as taxas de nutrientes adequados no organismo e não permitir que haja um desequilíbrio energético (Druce et al, 2004; Horvath, 2005), o que acarretaria alterações no organismo como um todo, neste caso, especificamente, no eixo gonadal. Até o momento atual, não encontramos evidências que possam indicar a participação da grelina e leptina nas alterações de consumo alimentar encontradas durante a TPM.

Após extensa revisão da literatura é difícil delinear conclusões absolutas em relação à etiologia da TPM. Parece ser causada por interações cíclicas neuroendócrinas, em vários hormônios gonadais, e neurotransmissores. Além disso, fatores ambientais e psicossociais desempenham papel importante. Parece claro que nenhuma deficiência ou excesso de nutriente, hormônio ou neurotransmissor isoladamente, pode explicar todos os casos de TPM. Em virtude da complexidade e interação dos vários fatores, o tratamento com medicações isoladas não atinge bons resultados. A combinação de mudanças dietéticas, estilo de vida, associada à reposição de nutrientes e medicações deve levar ao caminho mais efetivo no alívio dos sintomas da TPM.

6. CONCLUSÃO

Após esta revisão da literatura é difícil delinear conclusões absolutas em relação à influência ou desordens nutricionais e metabólicas na TPM. Parece ser causada por interações cíclicas neuroendócrinas, em vários hormônios gonadais, e neurotransmissores. Em virtude da complexidade e interação dos vários fatores, o tratamento com medicações isoladas não atinge bons resultados. A combinação de mudanças dietéticas, estilo de vida, associada à reposição de nutrientes e medicações deve levar ao caminho mais efetivo no alívio dos sintomas da TPM. São necessários mais estudos que levem em consideração, além do aspecto alimentar e sintomas da TPM, os hormônios reguladores do metabolismo energético: leptina e grelina.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraham, G. E. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndromes. *J. Reprod. Med.* 28:446-464; 1983.

Abraham, S. F.; Beaumont, P. J. V. ; Argall, W. J.; Haywood, P. Nutrient intake and the menstrual cycle. *Aust. N.Z.J. Med.* 11:210- 211; 1981.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Premenstrual Syndrome. *ACOG Practice Bulletin No. 15*, April, 2000.

Al Awar R, Obeid O, Hwalla N & Azar S. Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci* 2005, 109, 405–411.

Anantharaman-Barr, H.G., Clavien, H., Gmunder, B. and Pollett, P.E. Nutrient intake and the menstrual cycle. *Int. J. Obesity*, 1988,143.

APA - American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (fourth ed) American Psychiatric Association, Washington, D.C 1994.

Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, et al Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin. *Endocrinology* 2002, 143, 3341–3350

Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F & Ghigo E. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000, 23, 493–495.

Bacha F & Arslanian SA. Ghrelin suppression in overweight children: a manifestation of insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90, 2725–2730.

Bagnasco M, Dube MG, Kalra PS & Kalra SP. Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic sitespecific leptin gene therapy. *Endocrinology* 2002, 143, 4409–4421

Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, et al. Ghrelin and desacyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* . 2002, 159, 1029–1037

Bancroft, J., Cook, A. and Williamson, L. Food craving, mood and the menstrual cycle. *Psychol. Med.*, 1988, 18, 855–860.

- Bancroft, J.; Bockstean, T. Premenstrual syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1985, 22:313-336.
- Barazzoni R, Zanetti M, Stebel M, Biolo G, Cattin L & Guarnieri G. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 2003, 124, 1188–1192.
- Barr SI, Janelle KC, Prior JC: Energy intakes are higher during the luteal phase of ovulatory menstrual cycles. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 39–43.
- Barreiro M.L., Tena-Sempere M.. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility?. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004, 226:1-9.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, 2002, 418, 650–654. University of Cordoba
- Bisdee JT, James WP, Shaw MA. Changes in energy expenditure during the menstrual cycle. *Br J Nutr.* 1989;61:187-99.
- Blaustein JD, Wade GN. Ovarian influences on the meal patterns of female rats. *Physiol Behav* 1976; 17: 201–208.
- Blundell, J. E. Pharmacological approaches to appetite suppression. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1991 12:147-157.
- Blundell, J. E. Serotonin and the biology of feeding. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 55, 1555–1595.
- Blundell, J. E. The biology of appetite. *Clin. Appl. Nutr.*, 1991, 1, 21–31.
- Both-Orthman, B., Rubinow, D.R., Hoban, M.C. et al. Menstrual cycle phase-related changes in appetite in patients with premenstrual syndrome and in control subjects. *Am. J. Psychiat.*, 1988, 145, 628–631.
- Bowen DJ, Grunberg NE. Variations in food preference and consumption across the menstrual cycle. *Physiol Behav.* 1990;47:287-91.
- Bryant M, Truesdale KP, Dye L. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *British Journal of Nutrition*, 2006, 96, 888-894.
- Brzezinski, A.A., Wurtman, J.J., Wurtman, R.J. et al. d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet. Gynecol.*, 1990, 76, 296–301.
- Budak E, Fernandez SM, Bellver J, Cervero A, Simon C, Pellicer A. Interactions of the

hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006; 85: 1563–1581

Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Control Clin Trials*, 1996, 17:60–68

Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM, Prentice AM. Food intake and the menstrual cycle: a retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol Behav* 1995; 58: 1067–1077

Burnet RB, Radden HS, Easterbrook EG et al. Premenstrual syndrome and spironolactone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1991, 31:366–368

Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC & Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 1319–1324.

Chakmakjian ZH. A critical assessment of therapy for the premenstrual tension syndrome. *J Reprod Med*, 1983. 28:532–538

Cohen, I.T., Sherwin, B.B. and Fleming, A.S. Food cravings, mood and the menstrual cycle. *Horm. Behav.*, 1987, 21, 457–470.

Cross GB, Marley J, Miles H, Willson K. Changes in nutrient intake during the menstrual cycle of overweight women with premenstrual syndrome. *Br J Nutr* 2001; 85: 475–482.

Cudworth, A. G.; Veevers, A. Carbohydrate metabolism in the menstrual cycle. *Br. J. Obs. Gyn.*, 1975, 82:162-169.

Cummings DE & Foster KE. Ghrelin–leptin tango in bodyweight regulation. *Gastroenterology* 2003, 124, 1532–1535.

Cummings DE, Foster-Schubert KE & Overduin J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets*, 2005, 6, 153–169.

Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE & Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001, 50, 1714–1719.

Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP & Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New Eng J Med* 2002, 346, 1623–1630

Dalton K, Greene R. The premenstrual syndrome. *Brit Med J* 1953;1 :1007.

Dalton K. The premenstrual syndrome and progesterone therapy, 2nd edn. Yearbook Medical, Chicago IL, 1984

Dalvit SP. The effect of the menstrual cycle on patterns of food intake. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1811–1815

Dalvit-McPhillips SP: The effect of the human menstrual cycle on nutrient intake. *Physiol Behav* 1983; 31: 209–212.

Danker-Hopfe H, Roczen K, Löwenstein-Wagner U. Regulation of food intake during the menstrual cycle. *Anthropol Anz.* 1995;53:231-8.

Daidsen L, Vistisen B, Astrup A. Impact of the menstrual cycle on determinants of energy balance: a putative role in weight loss attempts. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Dec; 31(12):1777-85. Epub 2007 Aug 7.

de Lignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ*, 1986, 293:1540

de Melo N.R., Giribela AHG, Giribela CRG, Ricci MD. Síndrome Pré- Menstrual. *Moreira JR Editora*, 4 de Julho 2013

Delitala G, Devilla L, Arata L. Opiate receptors and anterior pituitary hormone secretion in man. Effect of naloxone infusion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;97:150–6.

Drewnowski, A. Sensory preferences and fat consumption in obesity and eating disorders. In: Mela, D. J., ed. *Dietary fats, determinants of preference, selection and consumption*. London: Elsevier Applied Science. 1992:59-78.

Druce MR, Small CJ & Bloom SR. Minireview: gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004, 145, 2660–2665.

Dye L. and Blundell J.E. Menstrual cycle and appetite control: implications for weight regulation. *Human Reproduction* 1997, vol.12 no.6 pp.1142–1151.

Erlanson-Albertsson C. How Palatable Food Disrupts Appetite Regulation *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005, 97, 61–73

Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991;78:177-81.

Faix, D.; Neese, R.; Kletke, C.; Wolden, S.; Cesar, D.; Coutlangns, M.; Shacldeton, C. H. L.; Hellerstein, M. K. Quantification of menstrual and diurnal periodicities in rates of cholesterol and fat synthesis in humans. *J. Lipid Res.*, 1993, 34:2063-2075.

Farage M.A.; Osborn TW.; MacLean AB.; Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: a review July 2008.

Ferin, M.; van Vugt, D.; Wardlaw, S. The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. *Recent Prog. Horm. Res.* 40:441-485; 1984.

Fernandez-Fernandez, R., Tena-Sempere, M., Aguilar, E., Pinilla, L. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neurosci. Lett.*, 2004, 362, 103–107.

Fernstrom, J.D. and Wurtman, R.J. Brain serotonin content: Increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science*, 1971, 174, 1023–1025.

Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *AMA Arch Neurol Psych* 1931, 26:1053

Freeman EW, Kroll R, Rapkin A et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Women's Health Gend-based Med*, 2001, 21:561–569

Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 1999 56:932–939

Gallant, M.P., Bowering, J., Short, S.H. et al. Pyridoxine and magnesium status of women with premenstrual syndrome. *Nutr. Res.*, 1987, 7, 243–252.

Gaytan F, Morales C, Barreiro M L, Jeffery P, Chopin L K, Herington AC, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C & Tena-Sempere M. Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, mullerian duct derivatives, and ovarian tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90 1789-1804.

Gaytan, F., Barreiro, M.L., Chopin, L.K., Herington, A.C., Morales, C., Pinilla, L., Casanueva, F.F., Aguilar, E., Dieguez, C., Tena-Sempere, M. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 879–887.

Gil Y.R.C., R.-L.M. Fagundes; E. Santos; M.C.M. Calvo; J.D. Bernardine. Relation of menstrual cycle and alimentary consumption of women. *e-SPEN, the European e Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, August 2009.

Gil-Campos M. Relaciones entre parámetros antropométricos, ingesta de nutrientes, hormonas y lípidos plasmáticos en niños obesos (Relationships between anthropometric parameters, nutrient intake, hormones and plasma lipids in obese children). 2004.

Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Woods MN, Dwyer JT, Conlon T, Bohn E, Gersho€ SN. The relationship between estrogen levels and diets of Cauca- sian American and Oriental immigrant women. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 945±953

Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH & Howard AD. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1997, 48, 23–29.

Halbreich U, Tworek H. Altered serotonergic activity in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Int J Psychiatry Med* 1993; 23 (1): 1-27

Halbreich U. et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecological Endocrinology*, March 2007; 23(3): 123–130.

Hansen FM, Fahmy N, Nielsen JH. The influence of sexual hormones on lipogenesis and lipolysis in rat fat cells. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980 Dec;95(4):566-70.

Hill, A.J. and Blundell, J.E. Food selection, body weight and the premenstrual syndrome (PMS): effect of the D-fenfluramine. *Appetite*, 1989, 12, 215.

Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M & Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001, 142, 4163–4169

Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat Neurosci* 2005, 8, 561–565

Hosoda H, Kojima M, Matsuo H & Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 279, 909–913.

Hosoda H, Kojima M, Matsuo H & Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000, 275, 21995–22000.

Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S & Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003, 278, 64–70.

Howe, J. C.; Rumpler, W. V.; Seale, J. L. Energy expenditure by indirect calorimetry in premenopausal women: Variation within one menstrual cycle. *J. Nutr. Biochem.*, 1993, 4:268-273;.

Hrboticky, N., Leiter, L.A. and Anderson, G.H. Menstrual cycle effects on the metabolism of tryptophan loads. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, 50, 46.

Johnson WG, Corrigan SA, Lemmon CR, Bergeron KB, Crusco AH: Energy regulation over the menstrual cycle. *Physiol Behav* 1994; 56: 523–527.

Kalra SP, Ueno N & Kalra PS. Stimulation of appetite by ghrelin is regulated by leptin restraint: peripheral and central sites of action. *J Nutr* 2005, 135, 1331–1335.

Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology* 2000;141:4797– 800.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H & Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999, 402, 656–660

Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E & Konturek PC Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 2005, 56, Suppl. 6, 5–25.

Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T & Brzozowski T. Brain–gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004, 55, 137–154.

Lanfranco F, Bonelli L, Baldi M, Me E, Broglio F, Ghigo E. Acylated ghrelin inhibits spontaneous luteinizing hormone pulsatility and responsiveness to naloxone but not that to gonadotropin-releasing hormone in young men: evidence for a central inhibitory action of ghrelin on the gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3633–9.

Lariviere, F.; Moussalli, R.; Garrel, D. R. Increased leucine flux and leucine oxidation during the luteal phase of the menstrual cycle in women. *Am. J. Physiol.*, 1994, 267:E422-FA28.

Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M & Greeley GH Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002, 143, 185–190.

Li ET, Tsang LB, Lui SS. Menstrual cycle and voluntary food intake in young Chinese women. *Appetite* 1999; 33: 109–118

Lima, M. Alimentação e tensão pré-menstrual. São Paulo: Universidade Católica de Santos, 2004.

Lissner L, Stevens J, Levitsky DA, Rasmussen KM, Strupp BJ/ Variation in energy intake

during the menstrual cycle: implications for food-intake research. *Am J Clin Nutr* 1988; 48.

Lyons PM, Truswell AS, Mira M, Vizzard J, Abraham SF. Reduction of food intake in the ovulatory phase of the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1164–8.

Maffeis C, Bonadonna RC, Consolaro A, Vettor R, Banzato C, Silvagni D, Bogoni G, Pellegrino M & Tato L. Ghrelin, insulin sensitivity and postprandial glucose disposal in overweight and obese children. *Eur J Endocrinol* 2006, 154, 61–68.

Martini MC, Lampe JW, Slavin JL, Kurzer MS. Effect of the menstrual cycle on energy and nutrient intake. *Am J Clin Nutr* 1994;60:895–9

Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science* 2003, 299, 846–852.

Meijer, G. A. L.; Westerterp, K. R.; Saris, W. H. M.; ten Hoor, F. Sleeping metabolic rate in relation to body composition and the menstrual cycle. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 55:637-640;.

Metcalf MG, Braiden V, Livesey JH et al. The premenstrual syndrome: amelioration of symptoms after hysterectomy. *J Psychosom Res*, 1992, 36:569–584

Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, Kojima M, Kankawa K & Chihara K. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J. Biol. Chem.*, 2002, 15, 5667-5674.

Mystkowski P, Schwartz MW. Gonadal steroids and energy homeostasis in the leptin era. *Nutrition* 2000; 16: 937–946.

Nakazato M, Murahami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K & Matsukura SA. Role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001, 409, 194–198.

Oliveira A. & Rovito R. Tensão Pré- Menstrual. Jul 31, 2012

Osborn M, Gath D. Psychological and physical determinants of premenstrual symptoms before and after hysterectomy. *Psychol Med*, 1990, 20:565–572

Owen Jr JA. Physiology of the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 333–338.

Patricia O Chocano-Bedoya, JoAnn E Manson, Susan E Hankinson, Walter C Willet, Susan R Johnson, Lisa Chasan-Taber, Alayne G Ronnenberg, Carol Bigelow, Elizabeth R Bertone-Johnson. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. *Am J Clin Nutr*, 2011; 93:1080-6.

Paykel ES; Mueller PS; De La Vergne PM. Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving a side effect. *Br. J. Psychiatry*, 1973, 123:501-507

Pearlstein TB, Stone AB, Stone AB et al. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1997, 17: 261–266

Pelkman CL, Chow M, Heinbach RA, Rolls BJ. Short-term effects of a progestational contraceptive drug on food intake, resting energy expenditure, and body weight in young women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 19–26.

Pelkman CL, Heinbach RA, Rolls BJ. Reproductive hormones and eating behavior in young women. *Appetite* 2000; 34.

Pirke KM, Schweiger U, Laessle R, Dickhaut B, Schweiger M, Waechter M. Dieting influences the menstrual cycle: Vegetarian versus non vegetarian diet. *Fertil Steril* 1986; 46: 1083±1088

Pliner P, Fleming AS. Food intake, body weight, and sweetness preferences over the menstrual cycle in humans. *Physiol Behav* 1983; 30: 663–666 956–962

Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*, 1997, 90:709–714

Rapkin AJ. The role of serotonin in premenstrual syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol* 1992;35:629–636.

Reed SC, Levin FR and Evans SM. Changes in Mood, Cognitive Performance and Appetite in the Late Luteal and Follicular Phases of the Menstrual Cycle in Women With and Without PMDD (Premenstrual Dysphoric Disorder). *Horm Behav*, June 2008; 54 (1): 185-193.

Rogers, P. J.; Jas, P. Menstrual cycle effects on mood, eating and food choice. *Appetite*, 1994, 93:289.

Schwarz N.A., B. Rhett Rigby, Paul La Bounty, Brian Shelmadine, Rodney G. Bowden. A Review of Weight Control Strategies and Their Effects on the Regulation of Hormonal Balance. *Journal of Nutrition and Metabolism* Volume 2011.

Schweiger, U.; Tuschl, R. J.; Platte, P.; Broocks, A.; Laessle, R. G.; Pirke, K. M. Everyday eating behavior and menstrual function in young women. *Fertil. Steril.*, 1992, 57:771-775.

Severino, S.K. A focus on 5-hydroxytryptamine (serotonin) and psychopathology. In Gold, J.H. and Severino, S.K. (eds), *Premenstrual Dysphorias; Myths and Realities*. American

Psychiatric Association, 1994, New York.

Shiyya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K & Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87, 240–244.

Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuro peptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001, 50, 227–232.

Simpson, C. W.; Dicara, L. V. Estradiol inhibition of catecholamine elicited eating in the female rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1973, 1:413-419;.

Solomon, S.J., Kurzer, M.S. and Calloway, D.H. Menstrual cycle and basal metabolic rate in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987, 36, 611–616.

Sophos, C. M.; Worthington-Roberts, B.; Childs, M. Diet and body weight during the human menstrual cycle. *Nutr. Rep. Int.*, 1987, 36:201- 211.

Stevinson C, Ernst E. Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185: 227–235

Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al.. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85, 4908–4911.

Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiyya T, Nakazato M, Matsukura S & Nozoe S. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002, 146, R1–R3.

Tarasuk V, Beaton GH. Menstrual-cycle patterns in energy and macronutrient intake. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 442–447.

Thangaratinam S. K. Ismail. S. O'Brien Evidence-based management of premenstrual syndrome *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2006, 2: 65–71 DOI 10.1007/s11296-006-0031-z.

Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC & Wells T Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004, 145, 234–242

Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome*

Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:444-52.

Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88, 109–116.

Tomasetto C, Karam SM, Ribieras S, Masson R, Lefebvre O, Staub A, Alexander G, Chenard MP & Rio MC. Identification and characterization of a novel gastric peptide hormone: the motilin- related peptide. *Gastroenterology* 2000, 119, 395–405.

Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K & Matsukura S. Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 281, 1220–1225.

Toshinai, K., Date, Y., Murakami, N., Shimada, M., Mondal, M.S., Shimbara, T., Guan, J.L., Wang, Q.P., Funahashi, H., Sakurai, T., Shioda, S., Matsukura, S., Kangawa, K., Nakazato, M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, 2003, 144,1506–1512.

Trout KK, Basel-Brown L, Rickels MR., Schutta MH., Petrova M., Freeman EW, Tkacs NC., Teff. KL. Insulin Sensitivity, Food Intake, and Cravings with Premenstrual Syndrome: A Pilot Study. *J. Womens Health*, May 2008; 17(4): 657-665. doi: 10.10897jwh2007.0594.

Tschop M, Smiley DL & Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000, 407, 908–913.

Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R & Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001, 24, RC19–RC21.

Tucci SA., Laura E. Murphy, Emma J. Boyland, Jason C. Halford. Influencia del Síndrome premenstrual y el uso de anticonceptivos orales en la selección de alimentos durante las fases folicular y lútea Del ciclo menstrual. *Endocrinol Nutr.* 2009;56 (4):170-5.

Ulrich, U., Nowara, I. and Rossmanith, W.G. Serotonergic control of gonadotrophin and prolactin secretion in women. *Clin. Endocrinol.*, 1994, 41, 779–785

Valadares, G. C.; Ferreira, L. V.; Correa Filho, H; Romano-Silva, M. A. Transtorno disfórico pré-menstrual revisão – conceito, história, epidemiologia e etiologia. *Ver. Psiq Clin* 2006; 33 (3); 117-123.

van den Akker O.V.R. Preedy et al. (eds.), *Handbook of Behavior, Food and Nutrition*,

LLC 2011.

van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML & Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004, 25, 426–457.

Viani I, Vottero A, Tassi F, Cremonini G, Sartori C, Bernasconi S, et al. Ghrelin inhibits steroid biosynthesis by cultured granulosa lutein cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1476–81.

Vulliamoz NR, Xiao E, Xia-Zhang L, Wardlaw SL, Ferin M. Central infusion of agouti-related peptide suppresses pulsatile luteinizing hormone release in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology* 2005;146:784–9.

Vulliamoz NR, Xiao E, Xia-Zhang L, Germond M, Rivier J, Ferin M. Decrease in luteinizing hormone pulse frequency during a five-hour peripheral ghrelin infusion in the ovariectomized rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5718–23.

Wade GN, Gray JM. Gonadal effects on food intake and adiposity: a metabolic hypothesis. *Physiol Behav* 1979; 22: 583–593.

Wade GN, Schneider JE. Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 235–272.

Wade GN. Gonadal hormones and behavioral regulation of body weight. *Physiol Behav* 1972; 8: 523–534

Wardlaw, S. L.; Wehrenberg, W. B.; Ferin, M.; Antunes, J. L.; Frantz, A. G. Effects of sex steroids on B-endorphin in hypophyseal portal blood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982 55:877-881;.

Watson NR, Studd JW, Savvas M et al. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet*, 1989, 2:730–732

Webb, P. 24-hour energy expenditure and the menstrual cycle. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1986, 44, 614–619.

Weingarten, H. P.; Elston, D. The phenomenon of food cravings. *Appetite*, 1991 15:231-246;.

Wurtman JJ, Brzezinski A, Wurtman RJ, Laferrere B. Effect of nutrient intake on premenstrual depression. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1989;161:1228–1234.

Wurtman, J. J.; Brzezinski, A.; Wurtman, R. J.; Laferrere, B. Effect of nutrient intake on

premenstrual depression. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161:1228-1234.

Wurtman, J.J. Nutritional Intervention in Premenstrual Syndrome. In Smith, S. and Schiff, I. (eds), *Modern Management of Premenstrual Syndrome*. W.W.Norton & Co., 1993, New York

Wyatt K, Dimmock P, Ismail KMK et al. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG*, 2004, 111:585–593

Wyatt K, Dimmock P, Jones P, O'Brien PMS. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*, 1999, 318:1375–1381

Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*, 2005, 106:492–501

Yoshiki N, Aso T. The regulation mechanism of the female menstrual cycle. *Nippon Rinsho* 1997; 55: 2840–2848

Young S.A.; Hurt P.H.; Benedeck D.M., Howard R.S. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with setraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry*, Feb 1998; 59(2): 76-80.

Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005, 115, 3564–3572.

Zigman, J.M., Elmquist, J.K. From anorexia to obesity—the Yin and Yang of body weight control. *Endocrinology* 144, 2003, 3749–3756.

8. ANEXOS

ANEXO A

TABELAS COM CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TPM

Tabela 1 - DSM-IV Critérios diagnósticos para TPM - APA (American Psychiatric Association) 1994

<ul style="list-style-type: none"> • 1 ano de duração dos sintomas que estão presentes na maioria dos ciclos (ocorrem durante a fase lútea) 	
<ul style="list-style-type: none"> • 5 dos seguintes sintomas (pelo menos um desses*) devem ocorrer a semana precedente a menstruação e terminar durante a menstruação 	
Irritabilidade *	Depressão *
Mudanças de humor *	Tensão ou ansiedade *
Pouco interesse em atividades	Mudanças no sono
Dificuldade de concentração	Sentimentos sobrecarregados
Falta de energia	Outros sintomas físicos
<ul style="list-style-type: none"> • Sérias interferências no trabalho, atividades sociais e relacionamentos 	
<ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma exacerbação de outra desordem 	
<ul style="list-style-type: none"> • Confirmação através de classificações prospectivas de pelo menos 2 ciclos sintomáticos consecutivos 	

Tabela 2- Critérios para diagnóstico de TPM – ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) 2000

<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes reportam ≥ 1 dos seguintes sintomas durante os 5 dias antecedentes à menstruação em pelo menos 3 ciclos menstruais anteriores 	
Sintomas afetivos	Sintomas somáticos
Depressão	Mastalgia
Fúria	Dores abdominais
Irritabilidade	Dores de cabeça
Ansiedade	Sudorese
Confusão	

Retraimento social	
<ul style="list-style-type: none">• Sintomas cessam após 4 dias do começo da menstruação até o dia 13 da próxima menstruação	
<ul style="list-style-type: none">• Sintomas presentes na ausência de terapia farmacológica, hormonal ou abuso de drogas ou álcool	
<ul style="list-style-type: none">• Sintomas ocorrem durante 2 ciclos dos recordatórios anteriores	
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes sofrem de disfunções tanto nas relações sociais como econômicas	