



Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

TESE DE DOUTORADO

Níveis de leptina, grelina e insulina, consumo alimentar e água corporal total em mulheres com Síndrome Pré-Menstrual: um estudo de caso-controle

Aluna: Carin Weirich Gallon

Porto Alegre, dezembro de 2019.



Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Níveis de leptina, grelina e insulina, consumo alimentar e água corporal total em mulheres com Síndrome Pré-Menstrual: um estudo de caso-controle

Aluna: Carin Weirich Gallon

Orientadora: Prof.^a Dra Maria Celeste Osório Wender

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, dezembro de 2019.

CIP - Catalogação na Publicação

Gallon, Carin Weirich

Níveis de leptina, grelina e insulina, consumo alimentar e água corporal total em mulheres com Síndrome Pré-Menstrual: um estudo de caso-controle / Carin Weirich Gallon. -- 2019.

123 f.

Orientadora: Maria Celeste Osório Wender.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Síndrome pré-menstrual. 2. Edema. 3. Leptina. 4. Grelina. 5. Consumo alimentar. I. Wender, Maria Celeste Osório, orient. II. Título.

Tocando em Frente**Renato Teixeira e Almir Sater**

Ando devagar, porque já tive pressa
Levo esse sorriso, porque já chorei demais
Hoje me sinto mais forte, mais feliz, quem sabe?
Só levo a certeza de que muito pouco eu sei,
Ou nada sei.

...

Penso que cumprir a vida seja simplesmente
Compreender a marcha e ir tocando em frente,
Como um velho boiadeiro levando a boiada
Eu vou tocando os dias pela longa estrada eu vou,
Estrada eu sou.

...

Todo mundo ama um dia todo mundo chora,
Um dia a gente chega, no outro vai embora
Cada um de nós compõe a sua história,
Cada ser em si carrega o dom de ser capaz,
De ser feliz.

...Simples assim...

DEDICATÓRIA

Lorenzo e Lucca, meus filhos amados, que cheios de vida e de graça, ensinam-me a ser mãe e constituim-se nos maiores responsáveis pelo meu aprendizado e dedicação. Perdão pelos momentos de ausência exigidos para minha formação. Mas saibam que é por vocês que eu sigo em frente.

Ao Caio, meu marido, pela força que nos une e faz do nosso amor inteiro. Obrigada por me ensinar a não desistir dos meus sonhos, por acreditar em mim e por compartilhar de muitas das minhas angústias e conquistas. Obrigada pela sua força, por sua dedicação, pela espera paciente nos momentos de ausência, por toda a sua capacidade de compreensão, por sua confiança em mim, enfim, pela sua presença em minha vida.

Aos meus pais Rui e Laura, pela grandeza do seu amor. Vocês sempre estiveram presentes em minha vida. Exemplo de dignidade e perseverança, obrigada pela sabedoria em me educar, por seus gestos solidários, pelo amor e carinho que souberam me proteger e me ensinar os limites da vida, por terem investido e acreditado sempre na educação e me incentivado a trilhar os caminhos do conhecimento capaz de transformar as pessoas sempre para melhor.

Dedico também a minha irmã Carla e sua linda família que também me deram apoio e suporte para que eu pudesse me ausentar, ao longo destes quatro anos. Obrigada pela força, compreensão e auxílio nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar luz, força e proteção todos os dias da minha vida. Por me mostrar o caminho quando achei que estava me desviando dele.

*“Em seu coração
o homem planeja o seu caminho,
mas o Senhor determina
os seus passos.”*

Provérbios 16:9

À professora orientadora doutora Maria Celeste Osório Wender, pelo incentivo e pelo exemplo de competência e perseverança não apenas no campo científico como frente às adversidades da vida. Pela solidariedade que sempre lhe foi peculiar e pelos seus ricos ensinamentos durante todo o doutorado.

Agradeço também aos queridos Charles Ferreira, Aline Henz, Juliana Ritondale Sodré de Castro, Carolina L Oderich, Maiara Conzatti, Carolina Aguiar, Matheus Jhan Paremgiani, Keoma da Silva, Sheila de Avila e Silva pelo apoio, parceria, seja na coleta, na escuta ou nas análises para construção desta tese. Vocês foram fundamentais.

As professoras do Curso de Nutrição da Universidade de Caxias do Sul pela compreensão e suporte em todos os momentos. Pela compreensão e amizade, minha gratidão.

SUMARIO

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE QUADROS E TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
RESUMO:	13
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 MAPA CONCEITUAL ESQUEMÁTICO	25
2.2 ASPECTOS CONCEITUAIS	25
2.2.1 Desordens pré-menstruais	26
Etiologia:.....	27
Diagnóstico:	31
Tratamentos:.....	35
2.2.2 Síndrome Pré- menstrual e consumo alimentar	39
2.2.3 Síndrome pré- menstrual e Leptina	41
2.2.4 Síndrome Pré- menstrual e Grelina	43
2.2.5 Síndrome pré- menstrual e Insulina	44
2.2.6 Síndrome pré- menstrual e triptofano	45
2.2.7 Síndrome pré-menstrual e edema	47
3. JUSTIFICATIVA	56
4. HIPÓTESES	56
4.1 Hipóteses nulas	56
4.2 Hipóteses alternativas	56
5. OBJETIVOS	57
5.1 Primário	57

5.2 Secundários.....	57
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
7. ARTIGO – LEPTIN, GHRELIN AND INSULIN LEVELS, FOOD INTAKE AND TOTAL BODY WATER IN PREMENSTRUAL SYNDROME: A CASE-CONTROL.....	78
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	108
8.1 Considerações Finais	108
8.2 Perspectivas	109
ANEXOS	111
ANEXO 1 – ENTREVISTA.....	111
ANEXO 2 – TCLE.....	112
ANEXO 3- PRIME- MD.....	113
ANEXO 4 : MÓDULO HUMOR	115
ANEXO 5 – Diário de registro alimentar.....	119
ANEXO 6 – DRSP	120
ANEXO 7 - PSST	122

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas	24
Figura 2. Mapa conceitual: Relação entre sintomas da SPM e consumo alimentar, níveis de leptina, grelina e insulina e água corporal total nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual	25
Figura 3. Relação complexa de duas vias entre o consumo alimentar, o humor e a obesidade	40
Figura 4. Mecanismos subjacentes aos efeitos glucoreguladores da leptina em roedores com deficiência de proteína ou pobre em insulina	42
Figura 5. Via metabólica de síntese de serotonina	46
Figura 6. Ciclo Menstrual e níveis hormonais	47

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Principais fontes alimentares de triptofano, magnésio e vitamina B6	47
Quadro 2. Resumo dos artigos utilizados na revisão- SPM e consumo alimentar ..	49
Quadro 3. Resumo dos artigos utilizados na revisão- SPM e leptina	51
Quadro 4. Resumo dos artigos utilizados na revisão SPM e grelina	52
Quadro 5. Resumo dos artigos utilizados na revisão Grelina e fome	52
Quadro 6. Resumo dos artigos utilizados na revisão – SPM e insulina	53
Quadro 7: Resumo dos artigos utilizados na revisão- SPM e triptofano	54
Quadro 8: Resumo dos artigos utilizados na revisão- SPM e edema	55
Tabela 1. Critérios para o diagnóstico de Transtorno Disfórico Pré-menstrual.....	31
Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de Síndrome Pré-Menstrual.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT - 5-hidroxitriptamina

AA- afro americanos

ACO- Anticoncepcional Oral

ACT- água corporal total

AE- americanos europeus

AEC- água extra celular

AN – aminoácidos neutros

AOR – *adjusted odds ratio*

ARP - atividade de renina plasmática

ASC- área sob a curva

ATV - área tegmentar ventral

BHE - barreira hematoencefálica

CA – consumo alimentar

CHO – carboidratos

CID-10 – Código Internacional de doenças

CM- Ciclo menstrual

CPC- Centro de Pesquisa Clínica

DA - Dopamina

DECS- Descritores em Ciências da Saúde

DPC- desjejum pobre em carboidrato

DRCP- desjejum rico em carboidrato e proteína

DRF- *Daily Ratings Form*

DRI- *Dietary References Intakes*

DRSP -*Daily Record of Severity of Problems*

DSM V- *Diagnostic and Statistical Manual V*

DSR – *Daily Symptom Rating*

DT- depleção de triptofano

EEP- Escala de Estresse Percebido

ELISA- *enzyme-linked immunosorbent assay*

ER- entre refeições

EVA - escala visual analógica

EX- exercícios

FF- fase folicular

FL – fase lútea

GABA- ácido gama aminobutírico

GD- grelina defeituosa

GE- gasto de energia

GEE - *generalized estimating equation*

GN- grelina normal

GnRH - hormônios liberadores de gonadotrofinas

HCPA- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HHA -hipotálamo-hipófise-adrenal

HHG- hipotálamo hipófise gonadal

HOMA- IR- *Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance*

HPO - hipotalâmico-pituitário-ovariano

IFN- interferon

IL- interleucina

IMC- Índice de Massa Corporal

ISPMD- *International Society for Premenstrual Syndrome*

LH – hormônio Luteinizante

LIP- lipídios

NMDA- N-metil-D-aspartato

OMS- Organização Mundial da Saúde

PRA- atividade da renina plasmática

PRIME- MD- *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*

PSST- *Premenstrual Syndrome Screening Tool*

PTN – proteínas

PVN- núcleo paraventricular do hipotálamo

RDC - resposta ao despertar do Cortisol

SED – sedentários

SNC – Sistema Nervoso Central

SPM- Síndrome Pré Menstrual

SPSS- *Statistical Package for the Social Sciences*

SRA - sistema renina-angiotensina

SRI – Inibidores de recaptção de serotonina

SWAN- *Study of Women's Health Across the Nation*

TAM – tecido adiposo marrom

TCC- tratamento cognitivo comportamental

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDPM- Transtorno Disfórico Pré Menstrual

TRP - triptofano

UFRGS- Universidade Federal do Rio Grande do Sul

USP- Universidade de São Paulo

RESUMO:

Introdução: o Ciclo Menstrual (CM) é caracterizado por flutuações nas taxas de secreção dos hormônios sexuais. Estas alterações hormonais podem induzir mudanças no consumo alimentar (CA). Mudanças hormonais e sintomas decorrentes do ciclo menstrual (CM) ocorrem em intensidades diferentes em cada mulher. Cerca de 70% das mulheres possuem algum sintoma físico e/ou emocional no período pré-menstrual. Quando os sintomas são intensos, costumam ocorrer com frequência a partir da ovulação e podem caracterizar a Síndrome Pré-Menstrual (SPM). Alguns fatores são descritos na etiopatogenia da SPM: hormonais, nutricionais, psicossociais e distúrbios afetivos. Uma queixa comum se refere à retenção hídrica, cuja causa ainda é controversa e as hipóteses variam desde alterações no metabolismo de eletrólitos e água, a ação mineralocorticoide da progesterona, alterações do estrogênio entre outros e em geral cursa com ganho de peso, dor articular e cefaleia.

Objetivos: O estudo teve por objetivo avaliar alterações do consumo alimentar relacionado com os níveis séricos de leptina, grelina ativa e insulina nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual em mulheres em idade reprodutiva, bem como , avaliar alterações da água corporal total (ACT) nas fases folicular (FF) e lútea (FL) do CM em mulheres com e sem Síndrome pré Menstrual (SPM).

Métodos: Trata-se de um estudo de caso-controle onde foram avaliadas mulheres em idade fértil entre 20 e 45 anos, saudáveis, com CM regular (entre 24-35 dias) com e sem síndrome pré-menstrual (casos e controles respectivamente). Essas pacientes foram convidadas a partir de chamado para pesquisa clínica em meio de comunicação local e foram triadas para serem atendidas no centro de pesquisa clínica da UFRGS/ HCPA (CPC). Uma vez cientes e de acordo com a proposta da pesquisa, as voluntárias foram entrevistadas para a caracterização do grupo e para a coleta de informações sobre variáveis demográficas, história patológica pregressa, estilo de vida e história reprodutiva. Aplicou-se inicialmente o instrumento de Avaliação de Distúrbios Mentais para Atenção Primária (PRIME-MD), excluindo-se pacientes com diagnóstico de depressão. Outros critérios de exclusão foram uso de anticoncepção hormonal contínuo e Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$. O Registro Diário da Intensidade de Problemas (DRSP) foi preenchido por 2 meses para diagnóstico de SPM. Foram avaliados peso e estatura. O CA (calorias, triptofano, sódio e macronutrientes) foi calculado por meio de registros alimentares, três na FL e três na FF por dois meses. O cálculo dos nutrientes foi feito com o Software Nutwin®, versão 1.6, que usa por referência a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Coleta de sangue para análise dos níveis séricos de progesterona, leptina, grelina (ativa) e insulina foi realizada. Para avaliação dos fluídos corporais foi utilizada a Bioimpedância. A coleta de sangue, antropometria e a bioimpedância foram realizadas na FL e FF nos dois grupos. As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 e o nível de significância foi fixado em 5% para todas as análises. A aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 2014-0273).

Resultados: Das 69 mulheres analisadas, 35 apresentavam SPM e 34 não apresentavam SPM. Em mulheres com SPM, o consumo de calorias e de carboidratos foi maior na FL em relação a FF ($p=0,004$ e $p=0,003$, respectivamente), não sendo observadas estas mudanças em mulheres sem SPM ($p>0,05$). Houve interações entre os grupos (com e sem SPM) e as fases do ciclo menstrual (FL e FF) para o consumo de calorias ($p=0,028$) e de carboidratos ($p=0,001$), bem como para água corporal total (L) e água corporal total ($p=0,024$ e $p=0,021$, respectivamente). Houve uma relação marginal inversa entre os níveis de grelina e o consumo de calorias na FF ($rS=-0,314$, $p=0,066$) no grupo SPM e uma relação inversa entre os níveis de grelina e de leptina na FL ($rS=-0,490$, $p=0,004$) no grupo sem SPM.

Conclusões: Os resultados deste estudo mostram maior ingestão de calorias e carboidratos durante o FL em mulheres com sintomas da SPM. Sabe-se que as mudanças de apetite durante a SPM estão relacionadas aos níveis de triptofano, um aminoácido envolvido na síntese da serotonina, que regula o humor e o apetite e sua síntese aumenta após a ingestão de carboidratos. A avaliação dos níveis de grelina e leptina nos grupos de mulheres com e sem SPM e durante as fases do ciclo menstrual mostrou que seus mecanismos de ação não seguem os padrões fisiológicos adequados para a regulação da homeostase energética em mulheres com SPM, o que pode estar relacionado à tanto a fisiologia reprodutiva feminina - que é uma interação complexa entre a sinalização neuroendócrina e endócrina que afeta o hipotálamo, a hipófise e os ovários - e a inflamação presente em mulheres com SPM e na obesidade. Houve também alterações da osmorregulação na FL neste grupo de mulheres. Mais estudos são necessários para elucidar os possíveis mecanismos associados aos hormônios reguladores do apetite, retenção de líquidos, intensidade dos sintomas e processos inflamatórios potencialmente envolvidos.

Palavras-chave: Consumo alimentar; Leptina; Grelina; Insulina; Síndrome pré-menstrual; Edema.

ABSTRACT:

Introduction: The Menstrual Cycle (MC) is characterized by fluctuations in sex hormone secretion rates. These hormonal changes can induce changes in food intake (FI). Hormonal changes and menstrual cycle (MC) symptoms occur at different intensities in each woman. About 70% of women have some physical and / or emotional symptoms in the premenstrual period. When symptoms are severe, they often occur from ovulation and may characterize Premenstrual Syndrome (PMS). Some factors are described in the etiopathogenesis of PMS: hormonal, nutritional, psychosocial and affective disorders. A common complaint refers to water retention, the cause of which is still controversial, and hypotheses range from changes in electrolyte and water metabolism, progesterone mineralocorticoid action, estrogen changes, among others, and generally courses with weight gain, joint pain, and pain headache.

Objectives: The aim of this study was to evaluate changes in dietary intake related to serum leptin, active ghrelin and insulin levels in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women of reproductive age, as well as to evaluate changes in total body water (TBW) in women. Follicular (FP) and luteal (LP) phases of MC in women with and without premenstrual syndrome (PMS).

Methods: This is a case-control study in which healthy women of fertile age between 20 and 45 years, with regular MC (24-35 days) with and without premenstrual syndrome (cases and controls, respectively) were evaluated. These patients were invited from a call for clinical research in local media and were screened to be seen at the UFRGS / HCPA Clinical Research Center (CRC). Once aware and according to the research proposal, the volunteers were interviewed to characterize the group and to collect information on demographic variables, past pathological history, lifestyle and reproductive history. Initially, the Mental Disorders Assessment for Primary Care (PRIME-MD) instrument was applied, excluding patients diagnosed with depression. Other exclusion criteria were the use of continuous hormonal contraception and Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg / m². The Daily Problem Intensity Record (DRSP) was completed for 2 months for diagnosis of PMS. Weight and height were evaluated. The FI (calories, tryptophan, sodium and macronutrients) was calculated through dietary records, three in LP and three in FP for two months. Nutrients were calculated using Nutwin® Software, version 1.6, which uses the Brazilian Food Composition Table by reference. Blood collection for analysis of serum progesterone, leptin, ghrelin (active) and insulin levels was performed. To evaluate body fluids, Bioimpedance was used. Blood collection, anthropometry and bioimpedance were performed in LF and FF in both groups. Statistical analyzes were performed using *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) version 18.0 and the significance level was set at 5% for all analyzes. Ethical approval was obtained by the Research Ethics Committee of the Porto Alegre Hospital de Clínicas (number 2014-0273).

Results: Of the 69 women analyzed, 35 had PMS and 34 had no PMS. In women with PMS, calorie and carbohydrate consumption was higher in LP than in FP ($p = 0.004$ and $p = 0.003$, respectively), and these changes were not observed in women without PMS ($p > 0.05$). There were interactions between the groups (with and without PMS) and the MC phases (LP and FP) for calorie ($p = 0.028$) and carbohydrate ($p = 0.001$) consumption, as well as for TBW (L) and TBW ($p = 0.024$ and $p = 0.021$, respectively). There was an inverse marginal relationship between ghrelin levels and calorie intake in FP ($rS = -0.314$, $p = 0.066$) in the SPM group and an inverse relationship between ghrelin and leptin levels in LF ($rS = -0.490$, $p = 0.004$) in the group without PMS.

Conclusions: The results of this study show higher calorie and carbohydrate intake during LP in women with PMS. Appetite changes during PMS are known to be related to tryptophan levels, an amino acid involved in the synthesis of serotonin, which regulates mood and appetite, and its synthesis increases after carbohydrate ingestion. The evaluation of ghrelin and leptin levels in the groups of women with and without PMS and during the menstrual cycle phases showed that their mechanisms of action do not follow the appropriate physiological standards for the regulation of energy homeostasis in women with PMS, which could be related to both female reproductive physiology – which is a

complex interaction between neuroendocrine and endocrine signaling affecting the hypothalamus, pituitary gland and ovaries - and the inflammation present in women with PMS and obesity. There were also changes in osmoregulation in LP in this group of women. Further studies are needed to elucidate the possible mechanisms associated with appetite regulating hormones, fluid retention, symptom intensity and potentially involved inflammatory processes.

Keywords: Food intake; Leptin; Ghrelin; Insulin; Premenstrual syndrome; Edema.

ARTIGO - Níveis de leptina, grelina e insulina, consumo alimentar e água corporal total na Síndrome Pré-Menstrual: um estudo de caso-controle

RESUMO:

Objetivos: Mudanças hormonais e sintomas intensos decorrentes do ciclo menstrual, a partir da ovulação, podem caracterizar a Síndrome Pré-Menstrual (SPM). Além dos fatores descritos na etiopatogenia da SPM (hormonais, nutricionais, psicossociais/afetivos), questiona-se a ocorrência de retenção hídrica e alterações em hábitos alimentares. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar as relações entre o consumo alimentar e os níveis séricos de leptina, grelina ativa, insulina e a retenção de líquidos, com as fases lútea (FL) e folicular (FF) do ciclo menstrual em mulheres com e sem SPM.

Métodos: Estudo de caso-controle com mulheres entre 20–45 anos, hígdas, com ciclos menstruais regulares (24–35 dias) com e sem SPM. Mulheres com sintomas depressivos (medidos pelo PRIME-MD), com uso de anticoncepção hormonal contínua, uso de diuréticos ou anti-inflamatórios e índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ foram excluídas. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o Registro Diário da Intensidade de Problemas (DRSP) foi respondido por dois meses (diagnóstico de SPM), e a avaliação nutricional foi realizada por doze registros alimentares (3 dias na FL e 3 dias na FF, por dois ciclos menstruais) para quantificar o consumo alimentar (Software Nutwin®, versão 1.6 e Tabela Brasileira de Composição de Alimentos). Avaliaram-se dados antropométricos e de impedância bioelétrica na FL e na FF. Amostras sanguíneas foram coletadas. As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 18.0 e o nível de significância foi fixado em 5% para todas as análises. A aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 2014-0273).

Resultados: Das 69 mulheres analisadas, 35 apresentavam SPM e 34 não apresentavam SPM. Em mulheres com SPM, o consumo de calorias e de carboidratos foi maior na FL em relação a FF ($p=0,004$ e $p=0,003$, respectivamente), não sendo observadas estas mudanças em mulheres sem SPM ($p>0,05$). Houve interações entre os grupos (com e sem SPM) e as fases do ciclo menstrual (FL e FF) para o consumo de calorias ($p=0,028$) e de carboidratos ($p=0,001$), bem como para água corporal total (L) e água corporal total

($p=0,024$ e $p=0,021$, respectivamente). Houve uma relação marginal inversa entre os níveis de grelina e o consumo de calorias na FF ($rS=-0,314$, $p=0,066$) no grupo SPM e uma relação inversa entre os níveis de grelina e de leptina na FL ($rS=-0,490$, $p=0,004$) no grupo sem SPM.

Conclusões: Estes resultados indicam um maior consumo de calorias e de carboidratos na FL de mulheres com SPM, além de sugerir padrões diferenciados de regulação da homeostasia energética de grelina e de leptina e de alterações da osmorregulação nas mulheres com SPM.

Palavras-chave: Consumo alimentar; Leptina; Grelina; Insulina; Síndrome pré-menstrual; Edema.

ARTICLE – Leptin, ghrelin and insulin levels, food intake and total body water in Premenstrual Syndrome: a case-control study.

Abstract

Objectives: Hormonal changes and intense symptoms during the menstrual cycle, from ovulation, can characterize Premenstrual Syndrome (PMS). In addition to the factors described in the etiopathogenesis of PMS (hormonal, nutritional, psychosocial/affective), the occurrence of water retention and changes in eating habits has been investigated. Thus, the objective of this study was to evaluate the relationship between food intake and serum levels of leptin, active ghrelin and fluid retention in the luteal (LP) and follicular (FP) phases of the menstrual cycle in women with and without PMS.

Methods: Case-control study with healthy women aged 20-45 years with regular menstrual cycles (24-35 days) with and without PMS. Women with depressive symptoms (measured by PRIME-MD), using continuous hormonal contraception, using diuretics or anti-inflammatory drugs, and with a body mass index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$ were excluded. After signing the Free and Informed Consent Form, the Daily Record of Severity of Problems (DRSP) was filled out for two months (PMS diagnosis), and a nutritional assessment was carried out for twelve food intake records (3 days in the LP and 3 days in the FP, for two menstrual cycles) to quantify food intake (Software Nutwin®, version 1.6 and Brazilian Table of Food Composition). Anthropometric and bioelectric impedance data were evaluated during LP and FP. Blood samples were collected. Statistical analyses were performed in the SPSS software version 18.0 and the significance level was set at 5% for all analyses. Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number 2014-0273).

Results: Of the 69 women analyzed, 35 presented PMS and 34 did not present PMS. For women with PMS, calorie and carbohydrate intake was higher during LP than in FP ($p=0.004$ and $p=0.003$, respectively), whereas these changes were not observed in women without PMS ($p>0.05$). There were interactions between the groups (with and without PMS) and the menstrual cycle phases (LP and FP) for the intake of calories ($p=0.028$) and carbohydrates ($p=0.001$) as well as for total body water (L) and total body water ($p = 0.024$ and $p = 0.021$, respectively). There was a marginal negative relationship between the levels of ghrelin and calorie intake in FP ($rS=-0.314$, $p=0.066$) in the PMS group and a

negative relationship between the levels of ghrelin and leptin in LP ($rS=-0.490$, $p=0.004$) in the group without PMS.

Conclusions: These results indicate a higher calorie and carbohydrate intake as well as fluid retention during LP in women with PMS, in addition to suggesting different patterns of regulation of energy homeostasis for ghrelin and leptin and changes in osmoregulation in women with PMS.

Keywords: Food intake; Leptin; Ghrelin; Insulin; Premenstrual syndrome; Edema.

1. INTRODUÇÃO

O início do Ciclo Menstrual (CM) é marcado pelo primeiro dia da menstruação, dividindo-o em dois estágios distintos: fase folicular (FF) e fase lútea (FL). A duração média do CM é de 28 dias, podendo variar de 20 a 45 dias. O ciclo é caracterizado por mudanças rítmicas mensais nas taxas de secreção dos hormônios femininos e correspondem a mudanças nos ovários e em outros órgãos sexuais¹.

A presença de alguma percepção pré-menstrual é relatada por 75% a 80% das mulheres em idade reprodutiva e com grande variação no número, duração e gravidade dos sintomas².

Sabe-se que as mudanças de secreção de hormônios e sintomas decorrentes delas, ocorrem em intensidade diferente para cada mulher. Quando os sintomas são leves a moderados tendem a iniciar poucos dias antes do fluxo e apresentam menor interferência na vida cotidiana. Porém, quando os sintomas são intensos, costumam ocorrer com frequência a partir da ovulação, durando mais ou menos 14 dias². Estas alterações podem caracterizar a Síndrome pré-menstrual (SPM).

Alguns fatores são descritos na etiopatogenia da SPM: hormonais (progesterona, prolactina, testosterona, vasopressina, androgênio); nutricionais (déficit relativo de piridoxina, vitamina A, magnésio); psicossociais (estresse e dificuldade de

relacionamentos sociais, em função da presença dos sintomas típicos da SPM, sejam em ambiente profissional, social, familiar ou escolar); e distúrbios afetivos. Além disso, pode haver retenção hídrica, alterações nos hábitos alimentares, alergias hormonais ou anormalidades na quantidade de prostaglandinas plasmáticas¹.

Cerca de 20 a 40% das mulheres tem SPM e, dessas, 3 a 8% apresentam os sintomas intensos — transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM). Além disso, sabe-se que a prevalência de SPM e TDPM é mais alta nos países da América Latina (Brasil, México) do que nos países europeus³.

Embora tenha sido relatado na literatura que as mulheres com TDPM têm humor negativo, aumento do apetite (compulsões alimentares e ingestão de alimentos), ingestão de álcool e déficits cognitivos, poucos estudos examinaram essas mudanças simultaneamente dentro do mesmo grupo de mulheres ou em comparação com as mulheres sem SPM⁴. Alterações hormonais durante o ciclo menstrual induzem mudanças na ingestão calórica e preferências por alguns alimentos⁵. Apesar da utilização de diferentes variantes metodológicas, a maioria dos estudos em humanos concordam que a ingestão calórica, a ingestão de carboidratos (CHO), a preferência por doces e o aumento de peso corporal ocorrem durante a fase e lútea do CM⁵.

Estas alterações podem estar ligadas a reguladores da homeostase energética, como a leptina por exemplo⁶.

A leptina (do grego *leptos*, magro) é um polipeptídeo produzido pelo tecido adiposo branco e secretado na circulação, em níveis proporcionais à massa desse tecido⁶. Tem sido estudada por ter influência em vários mecanismos biológicos, incluindo a reprodução (início da puberdade humana), a resposta imunológica e inflamatória, hematopoiese, angiogênese, formação óssea, e cicatrização de feridas. No entanto, a mais interessante função da leptina, é como um mecanismo de *feedback* que sinaliza para os centros

reguladores cerebrais para inibir a ingestão de alimentos, regular o peso corporal e homeostase energética. Isto tem sido demonstrado em muitos estudos de roedores⁷.

Já a grelina humana consiste em 117 aminoácidos, e o peptídeo grelina madura é constituído por 28 aminoácidos⁸. O peptídeo grelina foi originalmente isolado a partir do estômago, mas a proteína grelina foi identificada em outros tecidos periféricos, tais como trato gastrointestinal, pâncreas, ovários e córtex adrenal⁹. No cérebro, os neurônios produtores de grelina foram identificados na hipófise, hipotálamo entre outros¹⁰.

A leptina e grelina são dois hormônios com grande influência no balanço energético. A leptina é um mediador de regulação a longo prazo de energia, equilibrando e suprimindo a ingestão de alimentos e, assim, induzindo a perda de peso¹¹. A grelina por outro lado é um hormônio de ação rápida, aparentemente desempenhando um papel no início da refeição¹⁰. Em indivíduos obesos os níveis circulantes do hormônio anorexígeno leptina são aumentados, enquanto que, surpreendentemente o nível do hormônio orexígeno grelina é diminuído¹¹.

As razões para isso podem ser encontradas em evidência que indica que, apesar do pensamento intuitivo comum de que o ato de comer seja voluntário, o balanço entre a ingestão e o gasto de energia é de fato controlado por um complexo e poderoso sistema biológico, comandado pelo sistema nervoso central (SNC)¹².

Sabe-se que a hipofunção serotoninérgica pode ser a base de alguns dos sintomas que são experimentados por mulheres com queixas pré-menstruais^{1,13}. Na SPM o L-triptofano (precursor da serotonina) atua especificamente sobre os neurônios serotoninérgicos, uma vez que a síntese de serotonina do cérebro aumenta após a ingestão de carboidrato (CHO). Desta forma, mulheres com SPM podem exagerar no consumo deste macronutriente, numa tentativa de melhorar o seu estado de humor disfórico, já que a serotonina é conhecida por estar envolvida no humor e apetite¹³.

Logo após a descoberta da leptina, verificou-se que a grande maioria dos indivíduos obesos não apresentava deficiência de leptina ou insulina, mas sim aumento dos níveis plasmáticos desses hormônios¹⁴ e, apesar disso, não havia redução da ingestão alimentar. Dessa forma, foi levantada a hipótese de que as formas comuns de obesidade estariam associadas a um quadro de resistência à ação central dos sinais de adiposidade¹⁵.

No caso da insulina, assim como a leptina, sabe-se que seus níveis são diretamente proporcionais à gordura corporal do indivíduo e seus receptores também estão localizados em áreas hipotalâmicas do cérebro¹⁶. É comprovado que a administração da insulina a nível do SNC, provoca considerável efeito anorexígeno e uma consequente perda de peso corporal¹⁶.

SPM é uma síndrome de origem multifatorial e está relacionada ao aumento das reações inflamatórias e do desbalanço oxidativo e à inadequada superprodução de óxido nítrico, bem como à superativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, possivelmente devido a alterações hormonais¹⁷. Segundo Rosenfeld, em 2008¹⁸, o ganho de peso e o edema são as queixas físicas mais prevalentes na SPM, com tendência a generalização, mas a base científica de sua distribuição e prevalência é muito restrita.

Algumas evidências sugerem que a SPM está associada ao aumento do estresse diário e é exacerbada por eventos estressantes da vida cotidiana. Investiga-se portanto, a desregulação da resposta ao estresse entre estas mulheres^{2, 19,20,21,22}. A base biológica da SPM pode estar associada ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)^{19,20}, já que o cérebro, e em particular o hipotálamo, desempenha um papel essencial na manutenção da homeostase energética. Circuitos neuronais específicos no hipotálamo, decodificam múltiplos estímulos nutricionais, hormonais e metabólicos interferindo no consumo de alimentos e no gasto de energia^{23,24,25}.

Sendo assim o estudo teve por objetivo avaliar alterações do consumo alimentar relacionado com os níveis séricos de leptina, grelina ativa (carrega a função endócrina) e insulina, bem como a retenção hídrica nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual em mulheres em idade reprodutiva com e sem SPM.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Para revisão da literatura relacionada ao CM, SPM, consumo alimentar, hormônios reguladores da homeostase energética e retenção de água, fez-se uma revisão com busca sistematizada da literatura.

A revisão da literatura buscou publicações na base de dados on-line da biblioteca virtual em saúde *PubMed*. Foram utilizados os seguintes descritores: Síndrome Pré-Menstrual e Consumo alimentar (*Premenstrual Syndrome and Food Intake*), Síndrome Pré-Menstrual e Leptina (*Premenstrual Syndrome and Leptin*), Síndrome Pré-Menstrual e Grelina (*Premenstrual Syndrome and Ghrelin*), Grelina e Fome (*Ghrelin and Hunger*), Síndrome Pré-Menstrual e Insulina (*Premenstrual Syndrome and Insulin*), Síndrome Pré-Menstrual e Triptofano (*Premenstrual Syndrome and Tryptophan*) e Síndrome Pré-menstrual e edema (*premenstrual syndrome AND edema*), de acordo com os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

Os filtros utilizados em todas as buscas foram: artigos originais, ensaios clínicos, em humanos sem limitação de ano de publicação.

Na busca com os descritores Síndrome Pré-Menstrual e Consumo alimentar (*Premenstrual Syndrome and Food Intake*), foram encontrados 77 artigos. Após aplicar os filtros e a leitura dos títulos e resumos, restaram 10 artigos.

Na busca com os descritores Síndrome Pré-Menstrual e Leptina (*Premenstrual Syndrome and Leptin*) foram encontrados 7 artigos e foram selecionados quatro artigos, utilizando os mesmos filtros.

Na busca com os descritores Síndrome Pré-Menstrual e Grelina (*Premenstrual Syndrome and Ghrelin*), foi encontrado um único artigo.

Na busca com os descritores Grelina e Fome (*Ghrelin and Hunger*) foram encontrados 903 artigos. Após aplicados os filtros, restaram 203 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados quatro artigos por serem relevantes ao tema.

Na busca pelos descritores Síndrome Pré-Menstrual e Insulina (*Premenstrual Syndrome and Insulin*), foram resgatados 18 artigos. Após excluir os artigos de revisão e leitura dos títulos e resumos restaram três artigos para revisão.

Na busca com os descritores Síndrome Pré-Menstrual e Triptofano (*Premenstrual Syndrome and Tryptophan*) foram selecionados 29 artigos, após aplicar os mesmos filtros e leitura dos títulos e resumos, restaram cinco artigos.

Na busca com os descritores Síndrome Pré-Menstrual e edema (*premenstrual syndrome AND edema*) foram encontrados 95 artigos, após filtros e leitura, restaram dois artigos para a revisão.

A Figura 1 mostra a estratégia de busca de referências bibliográficas.

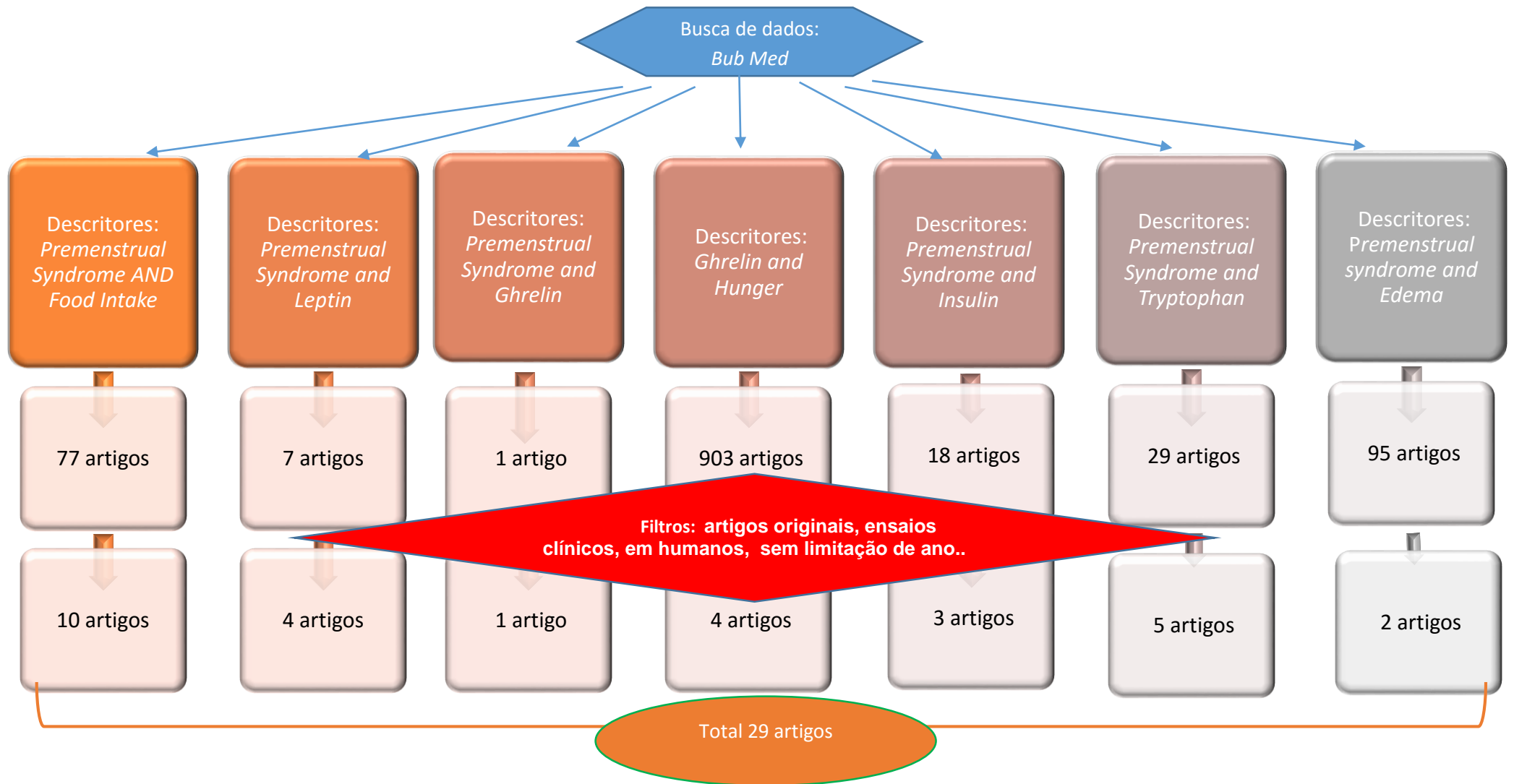


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas

2.1 Mapa Conceitual esquemático

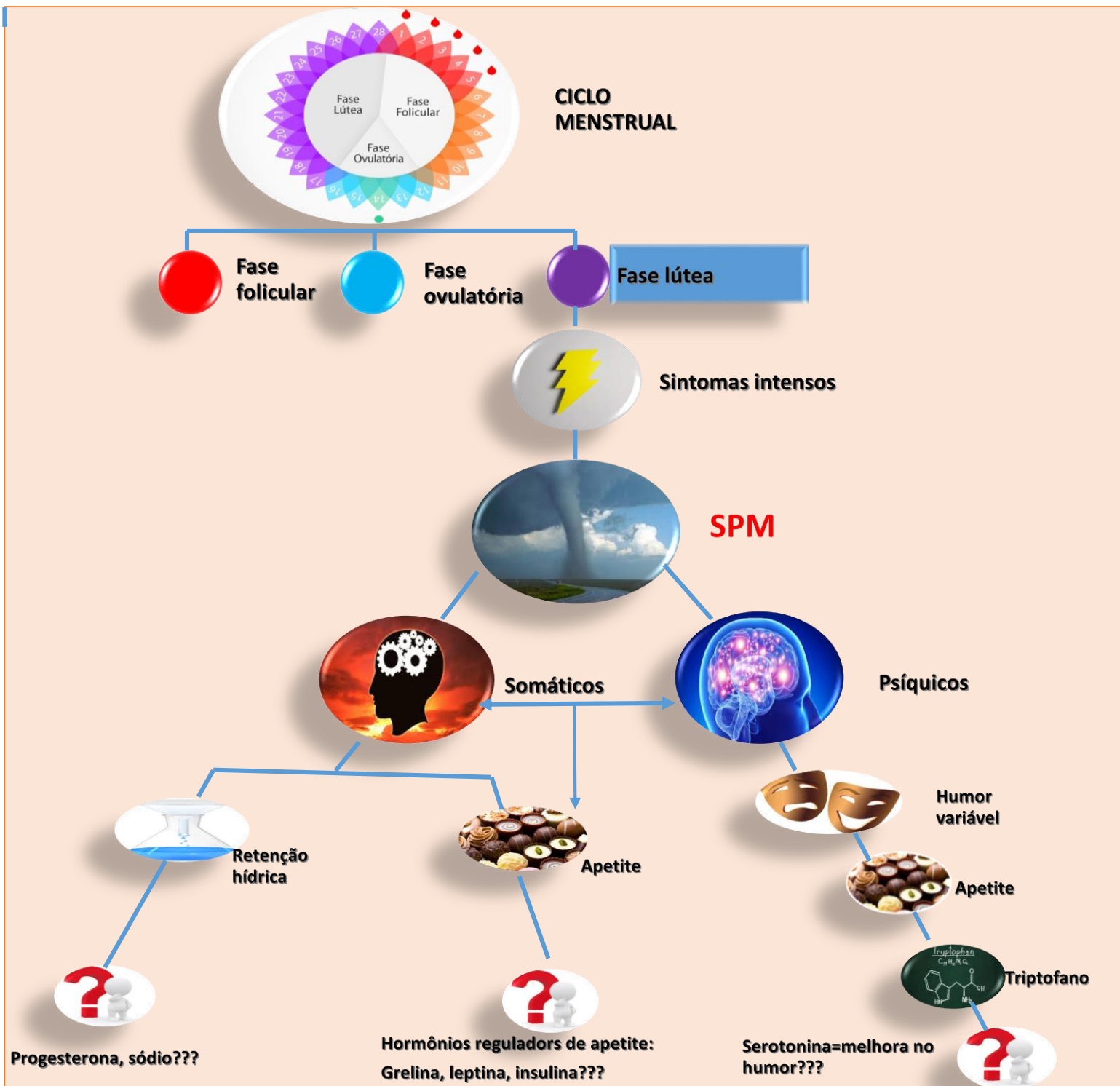


Figura 2: Mapa conceitual: Relação entre sintomas da SPM e consumo alimentar, níveis de leptina, grelina e insulina e água corporal total nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual em mulheres com e sem SPM.

2.2 Aspectos conceituais

2.2.1 Desordens pré-menstruais

Os distúrbios pré-menstruais incluem SPM, TDPM e piora pré-menstrual de outra condição médica. As causas dessas condições continuam a ser exploradas, no entanto, as flutuações hormonais e déficits de serotonina estão presentes na SPM e no TDPM. Um histórico médico cuidadoso e monitoramento diário dos sintomas ao longo de dois ciclos menstruais é importante para estabelecer um diagnóstico²⁶.

Historicamente, é atribuído ao Dr. Robert Frank atenção médica para a “tensão pré-menstrual” por meio de sua série de casos publicada em 1931²⁷. Ele descreveu mulheres que apresentavam “tensão” em conjunto com uma variedade de sintomas emocionais e agravamento de suas condições médicas concomitantes, nos poucos dias anteriores à menstruação. Greene e Dalton, em seu artigo clássico defenderam o termo “Síndrome pré-menstrual” por avaliarem que os sintomas antes do início da menstruação eram muito mais numerosos do que simplesmente a “tensão”.²⁸

A gravidade dos sintomas pré-menstruais varia de normal ou leve, a sintomas graves e incapacitantes²⁹.

Dados retrospectivos mostram que tanto a SPM quanto o TDPM estão presentes em mulheres em todo o mundo²⁹. No entanto, sabe-se que a prevalência de SPM e TDPM é mais alta nos países da América Latina (Brasil, México) do que nos países europeus. Foi demonstrado que que 20 a 40% das mulheres sofrem de SPM e que cerca de 3 a 8% apresentam o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)³.

Pesquisa retrospectiva dos Estados Unidos mostram que a SPM é mais prevalente em mulheres brancas do que nas afro-americanas³⁰. Fatores dietéticos mostram moderar o risco de SPM, como mostrou estudo que teve como objetivo avaliar a associação entre a ingestão de minerais e o risco de SPM. Os achados encontrados demonstraram que alta ingestão de tiamina, riboflavina, ferro não-heme e, possivelmente zinco, podem ser protetores enquanto a alta ingestão de potássio pode aumentar o risco de SPM³¹. Também

há evidências que a adiposidade e a síndrome metabólica estão relacionadas a SPM, particularmente se as mulheres tiverem IMC superior a 27,5 kg /m² ^{32,33}. Outros fatores associados ao desenvolvimento de SPM incluem uso de cigarros de nicotina³², abuso sexual e trauma precoce³⁴. A prevalência de comorbidades como transtornos depressivos e / ou de ansiedade em mulheres com SPM é alta, embora não seja claro se essas condições predis põem à síndrome³⁵.

Etiologia:

Quanto à etiologia, como a SPM não ocorre antes da menarca, na gravidez ou na pós-menopausa, a exposição a níveis variáveis de esteróides gonadais é obrigatória. Embora as pesquisas não tenham apoiado um simples excesso ou déficit de um hormônio, parece que a resposta de uma mulher a alterações hormonais pode levar à expressão dos sintomas³⁶. Uma hipótese sugere que algumas mulheres podem ter uma resposta patológica à abstinência ³⁷ ou exposição ao metabólito da progesterona e ao agonista ácido gama-aminobutírico (GABA), alopregnanolona. Foi observado que o bloqueio da produção de alopregnanolona reduz os sintomas pré-menstruais ^{38,39} e alguns inibidores de recaptção de serotonina (SRIs), que são tratamentos eficazes para distúrbios pré-menstruais também afetam os níveis deste neuroesteróide⁴⁰. Tratamentos que eliminam as alterações cíclicas dos hormônios ovarianos seriam benéficos por essa teoria.

Uma hipótese alternativa sobre a fisiopatologia das desordens pré- menstruais, sugere que o déficit reside no funcionamento do sistema de serotonina e especialmente, o transportador de serotonina⁴¹. Esteróides sexuais e os receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT), que modulam a liberação de serotonina, são abundantes em muitas regiões do cérebro que regulam emoções e comportamento⁴². Em humanos, sintomas pré-menstruais podem ser provocados pela depleção do precursor da serotonina, o triptofano⁴³ e por um antagonista do receptor da serotonina⁴⁴. Sob apropriadas condições hormonais, diferenças nos circuitos podem levar as mulheres com SPM a ter dificuldade em exercer um controle descendente

suficiente, diferente de mulheres sem SPM⁴⁵. Isso pode levar à expressão de sintomas emocionais, à impulsividade e prejudicar as atividades cotidianas⁴⁶. Assim, tratamentos que estabilizam os sintomas emocionais e a impulsividade podem ser benéficos.

O estresse pode ser um fator desencadeante ou agravante para muitas doenças e condições patológicas, bem como da SPM ^{47,48,49}. Gollenberg e colaboradores avaliaram a associação entre sintomas estressores do dia a dia e a presença e gravidade de 17 sintomas menstruais, sugerindo que talvez a SPM não seja causa, mas sim consequência de estresse nas mulheres. Foram analisadas 259 mulheres saudáveis sem diagnóstico de TDPM e sem doenças psiquiátricas, sendo realizado ajuste para fatores antropométricos e de hábitos de vida como exercício físico e tabagismo. Mulheres que sofreram fatores estressores tiveram escores de SPM muito mais altos do que o grupo controle, sugerindo que mudanças de hábitos de vida possam ser benéficas no tratamento⁵⁰. História de exposição significativa a estresse também tem sido associada ao TDPM ⁵¹.

Qualquer estímulo intrínseco ou extrínseco que estimule uma resposta biológica compensatória é conhecida como resposta ao estresse. Com base no tipo, tempo e gravidade do estímulo aplicado, o estresse pode exercer várias ações no organismo, desde alterações na homeostase até efeitos de risco de vida. Tem sido sugerido que é impossível separar a resposta ao estresse das funções do sistema endócrino. Esta hipótese se origina do fato de que mesmo uma quantidade mínima de estresse pode ativar o eixo HHA, que por si só está intrinsecamente envolvido com a ativação de vários sistemas secretórios hormonais diferentes ^{52,53}.

Evidências sugerem que a SPM está associada ao aumento do estresse diário e é exacerbada por eventos estressantes ^{2, 19,20,21,22}. Com base nessa evidência, investigou-se a desregulação da resposta ao estresse entre mulheres com SPM tendo como base biológica o eixo HHA^{19,20,21}. Até agora, no entanto, os resultados sobre a inter-relação entre

desregulação do eixo HPA e SPM são controversos. Alguns estudos descobriram que o perfil de reatividade ao estresse atenuado representa um fenótipo de SPM^{54,55,19,20}. Entretanto, outros estudos sugerem que a SPM está relacionada às respostas de estresse hiperreativas⁵⁶. As discrepâncias nesses resultados podem ser devido às diferenças metodológicas entre os estudos. Pouco ainda é conhecido sobre a resposta ao despertar do Cortisol (RDC) em mulheres com SPM, o que pode estar associado à desregulação da resposta ao estresse²².

O eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal (HHG), também pode estar relacionado a etiologia da SPM. Hormônios gonadais desempenham um papel fundamental no estabelecimento, ativação e regulação do eixo HHA. Ao influenciar a resposta e a sensibilidade a fatores de liberação, neurotransmissores e hormônios, os esteróides gonadais ajudam a coordenar o eixo HHA para ajustar os níveis de hormônios do estresse na circulação geral. Os níveis flutuantes de esteróides gonadais nas mulheres ao longo do ciclo são um fator importante que contribui para as diferenças entre os sexos na robustez da atividade do HHA nas mulheres em comparação aos homens. A interferência entre os eixos HHG e HHA pode levar a anormalidades nas respostas ao estresse. Em humanos, uma resposta desregulada ao estresse é um dos sintomas mais comuns observados em muitos distúrbios neuropsiquiátricos e, como resultado, essas interações podem exacerbar patologias periféricas⁵⁷. Demonstrou-se que as flutuações nos hormônios gonadais modulam a maneira como homens e mulheres reagem ao estresse, embora o mecanismo exato para isso ainda não tenha sido completamente resolvido⁵⁸. A desregulação de um ou de ambos os eixos pode resultar em respostas comprometidas a eventos estressantes da vida. As flutuações no estradiol e na progesterona presentes ao longo do ciclo estral de roedores adultos são indiscutivelmente responsáveis pela maioria dos efeitos ativadores no cérebro

feminino, regulando assim o repertório comportamental e fisiológico ao estresse observado durante a vida adulta ⁵⁷.

O eixo HHA é um eixo neuroendócrino que utiliza três estruturas primárias, permitindo que ele responda adequadamente a eventos estressantes. Estes incluem o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), a hipófise anterior e a glândula adrenal⁵⁹. O cérebro, e em particular o hipotálamo, desempenha um papel essencial na manutenção da homeostase energética. Circuitos neuronais específicos no hipotálamo decodificam múltiplos estímulos nutricionais, hormonais e metabólicos para afinar o consumo de alimentos e o gasto de energia. No entanto, fatores ambientais, como dieta, atividade física ou exposição a certas substâncias químicas, podem prejudicar os mecanismos hipotalâmicos que controlam o apetite e o balanço energético ^{23,24}. No contexto do consumo alimentar, segundo alguns estudos ^{47,48,49}, o estresse pode afetar o apetite. Esse efeito está relacionado ao envolvimento da área tegmentar ventral (ATV) ou da amígdala por meio dos receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA)^{60,61}. Entretanto, deve-se notar também que os padrões nutricionais têm efeitos sobre a resposta ao estresse ⁶² e isso sugere uma interação bilateral entre nutrição e estresse. O estresse também aumenta a resposta do sistema gastrointestinal à inflamação. Como resultado, há um aumento na permeabilidade das células e recrutamento de linfócitos T⁶³. Além disso, o estresse pode diminuir a remoção de água do lúmen renal, bem como induzir secreção de sódio e cloreto no lúmen. Isso provavelmente ocorre aumentando a atividade do sistema nervoso parassimpático⁶⁴. O eixo HHA, está envolvido na regulação da resposta ao estresse e nos ritmos circadianos, bem como na osmorregulação podendo estar relacionada a retenção de líquidos na SPM ^{65,57}. O estresse pode ativar ou alterar a atividade de muitos processos endócrinos associados ao hipotálamo, à glândula hipófise e adrenal, ao sistema adrenérgico, às gônadas, à tireóide e ao pâncreas ⁶⁶.

O estudo de Bertone-Johnson et al. (2014)⁶⁷ demonstrou que marcadores inflamatórios estavam aumentados em mulheres com SPM, especialmente naquelas com sintomas exacerbados. Ao avaliar se os marcadores de inflamação crônica estavam associados à gravidade dos sintomas menstruais e à SPM, incluindo níveis séricos de marcadores inflamatórios, como interleucina (IL) -2, IL-4, IL-10, IL-12 e interferon (IFN) , encontrou, após ajuste para idade, tabagismo e IMC, que o escore total de sintomas pré-menstruais se associava positivamente aos níveis de IL-2, IL-4, IL-10 e IL-12. Assim, a SPM pode influenciar a condição inflamatória relacionada aos estados de humor e hormônios do estresse⁶⁸.

Diagnóstico:

O primeiro passo no manejo da SPM é estabelecer com precisão um diagnóstico que requer uma cuidadosa história médica, ginecológica e psiquiátrica.

A Associação Americana de Psiquiatria publicou critérios para uma síndrome clínica grave, transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), no DSM-5⁶⁹, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico de Transtorno Disfórico Pré-menstrual

Critérios Diagnósticos
A. Na maioria dos ciclos menstruais, pelo menos 5 sintomas devem estar presentes ao final da semana antes do início da menstruação, começando a aumentar poucos dias antes do início da menstruação, e tornando-se mínimo ou ausente na semana posterior à menstruação
B. Um (ou mais) dos seguintes sintomas devem estar presentes:
1. Labilidade afetiva marcada (ex.: flutuação de humor, sentimento de tristeza e choro repentinos ou aumento da sensibilidade à rejeição).
2. Irritabilidade ou raiva marcadas ou aumento dos conflitos interpessoais.
3. Depressão do humor, sentimento de frustração, ou pensamentos de depreciação própria.
4. Ansiedade, tensão e/ou sentimento de estar em seu limite.
C. Um (ou mais) dos seguintes sintomas devem estar presentes adicionalmente, para alcançar um total de 5 sintomas quando combinados com os sintomas do critério B acima.
1. Diminuição do interesse em atividades usuais (ex., trabalho, escola, amigos, lazer).

2. Dificuldade subjetiva de concentração.
3. Letargia, fadiga fácil ou importante perda de energia.
4. Importante mudança no apetite; excesso de apetite; ou desejo de comida específica.
5. Hipersonia e insônia.
6. Sentimento de estar sobrecarregada ou fora do controle.
7. Sintomas físicos como hipersensibilidade ou inchaço mamário, dor muscular ou articular, e sensação de “inchaço” ou ganho de peso.

Nota: Os sintomas dos critérios A-C devem ser encontrados na maioria dos ciclos menstruais que ocorreram no ano precedente.

D. Os sintomas são associados com angústia clinicamente significativa ou interferência no trabalho, escola, atividades sociais usuais, ou relações com outrem (ex., evasão de atividades sociais, diminuição da produtividade e eficácia no trabalho, escola ou em casa).

E. O distúrbio não é meramente uma exacerbação de sintomas de outras desordens, como distúrbio depressivo maior, desordem do pânico, desordem depressiva persistente (distímia), ou desordem pessoal (embora seja possível ocorrência concomitante de qualquer uma dessas desordens).

F. O critério A deve ser confirmado por escores prospectivos diários durante pelo menos dois ciclos menstruais sintomáticos (Nota: o diagnóstico pode ser feito provisoriamente antes dessa confirmação).

G. Os sintomas não podem ser atribuídos a efeitos fisiológicos ou de substâncias (ex., abuso de drogas, medicações ou outros tratamentos) ou outras condições médicas (ex., hipertireoidismo).

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013⁶⁹

A TDPM refere-se a mulheres que apresentam pelo menos cinco sintomas predominantemente afetivos, associados a sofrimento clinicamente significativo ou interferência com trabalho, escola, atividades sociais usuais ou relacionamentos. Outro grupo de mulheres sofrem de angústia e incapacidade mas são sublimiáres para TDPM ou têm sintomas predominantemente físicos que são considerados como SPM. Neste caso, critérios estabelecidos pela *International Society for Premenstrual Syndrome* (ISPMD) e o *American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG* (ver Tabela 2)⁷⁰.

Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de Síndrome Pré-Menstrual

Critérios Diagnósticos
A. Presença de um ou mais sintomas afetivos ou somáticos durante os 5 dias antes da menstruação em cada um de três ciclos menstruais prévios
B. Sintomas afetivos: depressão, raiva, irritabilidade, ansiedade, confusão, introversão Sintomas somáticos: mastalgia, distensão abdominal, cefaléia, edema das extremidades
C. Sintomas aliviados pelo início da menstruação (sintomas aliviados em 4 dias do início da menstruação sem recorrências até pelo menos o dia 13 do ciclo)
Sintomas presentes na ausência de qualquer terapia farmacológica, consumo de hormônios ou abuso de drogas ou álcool
Sintomas ocorrem repetidamente durante dois ciclos de registros prospectivos
A paciente apresenta disfunção identificável do desempenho social ou econômico

Os critérios para SPM não estipulam um número mínimo de sintomas nem qualquer sintoma particular. Os critérios para TDPM são mais rigorosos do que aqueles para SPM. No entanto, ambas condições compartilham características como a expressão dos sintomas durante a fase lútea do ciclo com um período livre de sintomas⁷⁰.

Transtornos de humor e ansiedade podem estar na base de queixas pré-menstruais em muitas mulheres e os profissionais de saúde podem identificá-los com uma anamnese cuidadosa⁶¹ que incluiria também informações sobre dieta e exercício. O calendário prospectivo de sintomas deve incluir pelo menos um, mas idealmente dois ciclos menstruais porque algumas mulheres tem variabilidade de ciclo a ciclo. Esta recomendação deve ser contrabalançada pela angústia que uma mulher está sentindo, o que pode impedir um atraso no início do tratamento. A *International Society for Premenstrual Syndrome* (ISPMD, 2011) indica a realização de diários por 2 a 3 meses consecutivos, e não apenas por um ciclo⁷¹. O uso de entrevistas, questionários e escalas de auto avaliação da paciente, já está bem estabelecido, particularmente no âmbito de pesquisas. Fazer um registro por meio do *Daily*

Record of Severity of Problems (DRSP) é aconselhado. O DRSP é considerado por muitos a melhor ferramenta para diagnóstico e é considerado hoje o padrão-ouro para diagnóstico de SPM. Sua validação foi publicada em 2005 por seus criadores Endicott, Nee e Harrison, em Nova York, USA ⁷². A aplicação do DRSP para um diagnóstico de SPM com base nas suas diretrizes atuais requer um registro diário dos sintomas por pelo menos dois meses⁷³. Para o diagnóstico de SPM os sintomas devem ser 30% mais intensos na fase lútea que na folicular em pelo menos 3 sintomas diferentes; para diagnóstico de TDPM todos os sintomas do DRSP precisam ser 70% mais intensos na fase lútea⁷².

O PSST (*Premenstrual Syndrome Screening Tool*) é uma escala de auto aplicação recordatória que reflete os critérios do DSM-5, traduzindo os seus critérios em uma escala com graus variados de severidade (nada, leve, moderado e severo). Foi desenvolvida por Steiner, Macdougall e Brown em Ontario, Canada e publicada em 2003. É uma ferramenta considerada de fácil aplicação e rápida, sendo considerada efetiva no rastreamento de SPM. Entretanto, com sua aplicação, deve-se sempre descartar a hipótese de doença psiquiátrica associada, principalmente a depressão⁷⁴. Henz et al (2018) confirmou o PSST eficaz como ferramenta de rastreio da SPM. Ao ser comparado com o padrão-ouro o DRSP, o PSST apresentou uma sensibilidade de 79% e especificidade de 33 %. O estudo concluiu que esse questionário é eficaz para triagem de pacientes com SPM que deverão seguir o diagnóstico prospectivo após⁷⁵.

A SPM e o TDPM devem sempre ser diferenciados de outros sintomas psiquiátricos que, eventualmente, apenas se exacerbam no período pré-menstrual. Uma variedade de sintomas clínicos como cefaleia, fadiga crônica e síndrome do intestino irritável, são exacerbados frequentemente próximo à menstruação, contudo, os sintomas não são típicos de SPM, e o período em geral não coincide com a fase lútea⁷⁶.

A Depressão Maior tem sido relatada entre 6 a 35% dos pacientes que são atendidos na rede de atenção primária à saúde, causando significativa piora na qualidade de vida desses pacientes. Muitos instrumentos têm sido propostos para avaliar a presença de depressão em pacientes Ambulatoriais, entre eles o *Primary Care Evaluation of Mental Disorders- PRIME-MD*⁷⁷ que recentemente foi validado no português⁷⁸. O Prime-MD é uma ferramenta de fácil diagnóstico para a prática clínica. Ele avalia os quatro grupos de desordens mentais mais comuns (humor, ansiedade, somatoforme e abuso de álcool) e também desordens alimentares⁷⁸. O PRIME-MD é um instrumento válido para se realizar o diagnóstico diferencial entre SPM e depressão, principalmente na sua primeira parte, no Módulo de Humor, onde são aplicadas questões considerando nove sintomas característicos do Distúrbio Depressivo Maior. Nos casos em que 5 ou mais destes sintomas são assinalados “Sim”, o diagnóstico de Distúrbio Depressivo Maior é feito. Caso contrário é considerado Remissão Parcial de Distúrbio Depressivo Maior, ou Distímia, ou ainda, se o distúrbio depressivo não foi diagnosticado, deve ser considerado como Distúrbio Depressivo Menor⁷⁷.

Tratamentos:

Didaticamente, os tratamentos para SPM dividem-se em quatro categorias principais:

1) Abordagem não farmacológica: abordagens como dieta, exercício e psicoterapia; 2) Tratamento psicotrópico- Inibidores da Recaptação de Serotonina; 3) Agonistas e antagonistas hormonais; 4) vitaminas e fitoterápicos.

1) Abordagens Não Farmacológicas: Os tratamentos de primeira linha, incluem entre outros, exercício e tratamento cognitivo comportamental (TCC)⁷⁹. Se uma mulher tem sintomas leves, uma duração muito curta dos sintomas ou não deseja fazer tratamento com um contraceptivo oral ou SRIs, é razoável iniciar o tratamento com dieta (CHO complexos

durante a fase lútea tardia), cálcio (1000 mg diariamente) e exercício. As mulheres que não querem medicação também podem tentar uma TCC que normalmente dura cerca de 12 sessões⁸⁰. Muitas dessas recomendações refletem hábitos de saúde. O exercício, que estabiliza o humor, pode ser útil para o humor e para os sintomas físicos que ocorrem na fase lútea, mas as evidências em apoio a isso são poucas⁸¹.

Um ensaio clínico randomizado, demonstrou que uma dieta de CHO complexos durante a fase lútea pode ajudar as mulheres com SPM, porque isso aumenta a quantidade de serotonina disponível centralmente⁸². A TCC pode ser benéfica para as mulheres com SPM, pois pode ajudar as mulheres administrar os sintomas emocionais. O benefício dessa técnica pode ser mais evidenciado após ao menos 1 mês de tratamento. Embora esse tipo de tratamento raramente esteja disponível, é a escolha adequada para as pacientes que sofrem de sintomas de SPM e não toleram terapia medicamentosa⁸³.

2) Inibidores da Recaptação de Serotonina: Mulheres com sintomas moderados a graves que levam ao comprometimento funcional ou mulheres que não respondem as intervenções não farmacológicas, são candidatas a contraceptivos orais ou tratamento com SRIs. O contraceptivo com os dados de eficácia mais fortes para SPM e TDPM é uma preparação de drospirinona / estrogênio com um intervalo encurtado livre de hormônio⁸⁰. Mulheres do grupo de sintomas moderados a graves que não precisam de contracepção são candidatas para tratamento com um SRIs. Pacientes com ciclos regulares que podem prever o início de sintomas, podem tentar iniciar a medicação no início dos sintomas ou após a ovulação⁸⁴. Mulheres que têm dificuldade em prever o aparecimento de sintomas ou ovulação, ou que não responderam ao tratamento com SRIs intermitente deve considerar o tratamento diário. Evidência sugere que mulheres com sintomas físicos severos podem ter resposta superior ao tratamento diário em vez de tratamento intermitente com SRIs⁸⁵. O tratamento com SRIs deve ser continuado por pelo menos um e idealmente dois meses. Se não houver resposta com SRIs na dose recomendada ou se ela for incapaz de tolerá-lo, outro

SRI pode ser tentado antes de decidir que esta classe de medicamentos é ineficaz⁸⁴. As evidências que apóiam a eficácia dos SRIs, administrada durante todo o ciclo menstrual ou apenas durante a segunda metade do ciclo menstrual, é forte⁴⁵ mais especificamente na TDPM^{86,87}.

3) Agonistas Hormonais e Antagonistas: As mulheres que não respondem a estas intervenções de primeira linha podem ser candidatas ao tratamento com um agonista de hormônios liberadores de gonadotrofinas (GnRH), que evitará os ciclos mensais. As mulheres às vezes apresentam agravamento clínico no início deste tratamento e subsequentemente melhoram. Se isso continuar por pelo menos seis meses, o suplemento de estrogênio e progestina em doses baixas e contínuas pode ser administrado como terapia de reposição (*“add-back therapy”*), a fim de evitar efeitos colaterais. Deve-se procurar usar a menor dose possível de ambos os hormônios evitando o risco de recorrência de sintomas⁸⁸. A tibolona também foi usada como *add-back therapy*, associada a agonista GnRH, em um ensaio clínico randomizado com trinta pacientes com melhora significativa dos sintomas quando comparado com o grupo placebo⁸⁹.

Embora os contraceptivos orais combinados sejam comumente usados como tratamentos para SPM, evidências em apoio à sua eficácia são notavelmente escassas. Ensaio clínico rigoroso^{90,91} estabeleceram que um contraceptivo oral combinado composto por 3 mg de drospirenona e 20 mcg de etinilestradiol, tomada por 24 dias ao mês, é eficaz para TDPM. O intervalo diminuído livre de hormônio, pode ser fundamental na eficácia do controle da SPM, uma vez que uma fase de tratamento padrão de 21 dias com estes esteroides (3 mg de drospirenona de progestina e 20 mcg de Etinilestradiol) não foi eficaz⁹² enquanto um segundo contraceptivo oral contínuo, levonorgestrel- 90 mcg/ etinilestradiol- 20 mcg, foi útil em um estudo⁹³. No entanto, ensaios subsequentes de levonorgestrel diário foram menos favoráveis⁹⁴ o que leva a possibilidade de ser a

combinação do tipo de hormônios e plataforma para administração que são responsáveis pela eficácia. Torna-se difícil dizer que outros contraceptivos orais são eficazes para TDPM ou SPM.

Os dados com a administração de estrogênios, como etinilestradiol oral ou implante de estradiol são de má qualidade e podem causar efeitos colaterais⁹⁵. Da mesma forma, a progesterona tem sido defendida para o tratamento da SPM, mas a pesquisa em apoio a esse tratamento é de baixa qualidade⁹⁶.

Agonistas dos GnRH, usados de maneira contínua, podem suprimir a liberação ovariana de estrogênio e ovulação levando a uma melhora da SPM⁹⁷.

4) Vitaminas e fitoterápicos: Os medicamentos complementares mais estudados para SPM incluem vitamina B-6 (piridoxina)⁹⁷, Vitex Agnus Castus (Chasteberry)^{98,79}, Ginkgo Biloba⁹⁹ e St. Johns Wort (erva de São João)¹⁰⁰.

A vitamina B-6 recebeu mais atenção e tem sido o foco de muitos ensaios. Uma revisão quantitativa da Cochrane mostrou benefício de doses de B-6 até 100 mg por dia, mas adverte que a qualidade da maioria dos estudos foi baixa⁹⁷.

O extrato de *Vitex Agnus Castus* tem sido usado para tratar SPM em doses de 20-40 mgs / dia, embora as preparações e quantidades variem entre os estudos. O composto liga-se ao receptor de dopamina-2, receptor opióide e receptor de β - estrogio. A Agência Europeia de Medicamentos registrou o uso como “bem estabelecido” para SPM e uma meta-análise recente mostrou que ele foi mais eficaz do que o placebo em 17 estudos⁹⁸. No entanto, estudos foram em sua maioria de baixa qualidade e as preparações disponíveis variam em qualidade e quantidade do extrato⁷⁹.

A planta chinesa Ginkgo biloba L. é conhecida principalmente por suas propriedades antioxidantes, mas alguns dados sugerem que podem tratar vários distúrbios mentais e melhorar a memória. Ação sobre o estresse e sintomas depressivos e propriedades anti-inflamatórias pode ser a base para o seu efeito. Um ensaio clínico randomizado, controlado

por placebo administrou Ginkgo três vezes por dia em 85 mulheres com SPM (segundo critérios do DSM-IV) desde a fase lútea até o início da menstruação⁹⁹. Os efeitos físicos e psicológicos foram significativamente reduzidos no final do primeiro ciclo de tratamento¹⁰⁰.

Hypericum perforatum (Erva de São João) pode aliviar os sintomas da SPM através dos seus efeitos sobre a síntese neuromoduladora. Sintomas comuns como inchaço, desejos por comida, dor de cabeça e fadiga foram significativamente diminuídos com comprimidos diários de 900 miligramas em um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo com 36 mulheres diagnosticadas com SPM por meio do DRSP¹⁰⁰.

O cálcio também influencia a neuromodulação e, assim, tornou-se um agente terapêutico alvo para SPM. Ensaios com suplementação de cálcio em doses tão baixas quanto 500 miligramas por dia em mulheres que experimentam SPM moderada e grave mostraram uma diminuição significativa nos sintomas¹⁰¹.

2.2.2 Síndrome Pré- menstrual e consumo alimentar

Os resultados dos artigos que entraram na revisão, mostraram achados contraditórios. Os estudos que avaliaram a relação da SPM com o consumo alimentar tiveram entre outros objetivos, avaliar a relação do CM com a ingestão energética e de nutrientes em mulheres com SPM, entre os anos de 1989 e 2010. Estes estudos contaram com uma população que variou de sete até 3302 mulheres. Dos 10 artigos, sete^{4,102,103,104,69,105,106,107} encontraram aumento do consumo de lipídios, CHO, calorias ou aumento dos desejos alimentares na fase lútea em mulheres com SPM, dois^{108,109} estudos não encontraram associação do aumento da ingestão alimentar de energia ou macronutrientes associados à SPM, enquanto um¹¹⁰ estudo encontrou aumento do consumo alimentar na fase lútea, porém no grupo controle, ou seja, sem SPM. A descrição dos estudos encontra-se no Quadro 2.

Estes resultados evidenciam que há número muito limitado de estudos sobre este tema. Além disso, aponta para a existência de um grupo de mulheres com SPM que aumenta

a ingestão de nutrientes durante a fase pré-menstrual. Entende-se que o alimento é uma recompensa natural, no entanto a sua ingestão é um processo complexo¹¹¹ Recompensa e gratificação associado com o consumo de alimentos, leva a produção de dopamina (DA), que por sua vez ativa centros de recompensa e prazer no cérebro¹¹². Um indivíduo vai comer repetidamente um determinado alimento para experimentar esse sentimento positivo de gratificação, este tipo de comportamento repetitivo da ingestão de alimentos leva à ativação de vias de recompensa do cérebro que, eventualmente substitui outros sinais de saciedade fome¹¹². Excessos e obesidade decorrem de vários fatores biológicos que exercem ambos os sistemas centrais e periféricos de forma bidirecional envolvendo humor e emoções¹¹³. Comer emocional e humor alterado também pode levar à escolha de alimentos alterada¹¹⁴. Os resultados de pesquisas em humanos e animais, suportam uma ligação bidirecional entre três conceitos, humor, alimentação e obesidade, conforme figura 3¹¹⁵.

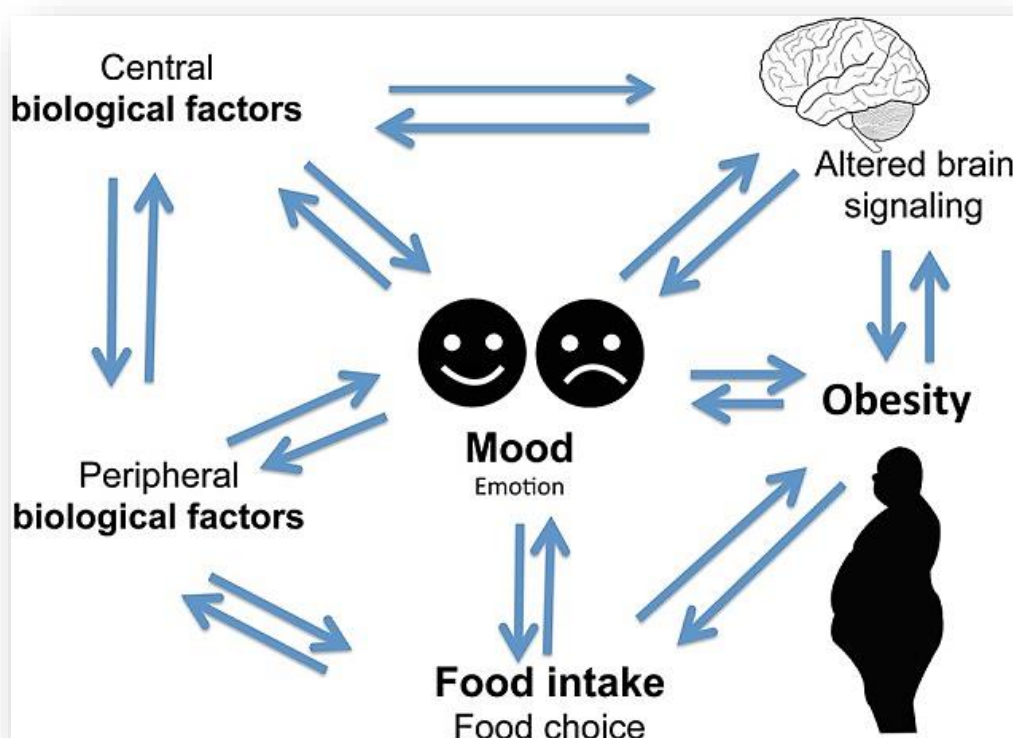


Figura 3- Relação de duas vias entre o consumo alimentar, o humor e a obesidade ¹¹⁵.

2.2.3 Síndrome pré- menstrual e Leptina

Os estudos que relacionaram SPM e leptina tiveram resultados heterogêneos. Tommaselli GA et al em 2003 na Itália ¹¹⁶, avaliando mulheres com e sem SPM e com o objetivo de analisar se a secreção da leptina pode ser induzida por estrogênios, já que mudanças em seus níveis parece ser um fator determinante na patogênese da SPM, não encontrou diferenças nos níveis de leptina entre os grupos SPM e controle. Três estudos^{117,118,119} encontraram diferenças significativas dos níveis deste hormônio entre o grupo SPM e controle, bem como entre as fases do CM, ou seja, aumentados na fase lútea. No Quadro 3, encontra-se a descrição dos estudos e seus principais achados.

Embora a leptina tenha sido descoberta como um hormônio antiobesidade, ela também desempenha um papel importante na reprodução humana com regulação metabólica do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal¹²⁰. Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo na tentativa de administração de leptina humana recombinante resultou na recuperação da menstruação e corrigiu as anormalidades nas funções gonadais em pacientes com amenorreia hipotalâmica¹²¹.

A leptina é uma hormônio peptídico produzido por adipócitos, regulada por neuropeptídeos hipotalâmicos e envolvida no metabolismo de energia, termogênese e ganho de peso¹²². Desempenha um papel permissivo no desenvolvimento puberal, sendo que alguns estudos relacionam o início da puberdade com o aumento dos níveis de leptina¹²³. Essas ações podem explicar por que os níveis de leptina são diferentes de acordo com a idade, sexo, gordura corporal e estágio da puberdade. Tanto a obesidade como a puberdade podem estar associadas ao aumento da leptina¹²⁴.

Em humanos e roedores, a leptina é uma proteína de 167 aminoácidos secretada principalmente pelo tecido adiposo branco e pode ser transportada através da barreira hematoencefálica. A leptina também é expressa em tecido adiposo marrom (TAM), glândula

mamária , placenta , músculo esquelético , estômago e hipófise, no entanto, a contribuição relativa desses tecidos para os níveis totais de leptina circulante é insignificante. Em humanos e roedores, os níveis de leptina geralmente se correlacionam com a quantidade total de gordura corporal, exceto durante o jejum ¹²⁵.

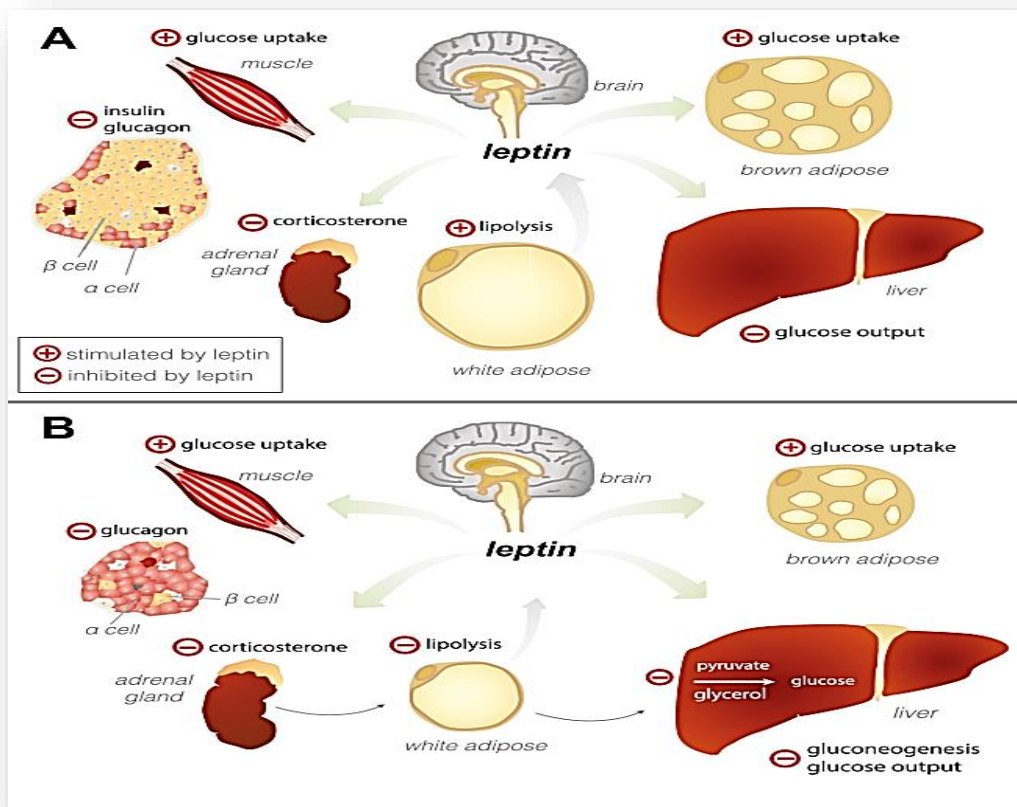


Figura 4. Mecanismos subjacentes aos efeitos glucorreguladores da leptina em roedores com deficiência de proteína ou pobre em insulina¹²⁵.

“A leptina é secretada principalmente a partir do tecido adiposo branco e pode regular a glicose no sangue através de ação direta nos tecidos periféricos ou indiretamente através do SNC. Aqui, ilustramos os principais efeitos in vivo da leptina, que são amplamente mediados pelo SNC. Os efeitos da leptina podem ser inibitórios (círculo vermelho com sinal negativo) ou estimulatórios (círculo vermelho com sinal positivo). **A)** Em roedores com deficiência de leptina ou magros, a leptina estimula a captação de glicose no tecido adiposo muscular e marrom e suprime a liberação de insulina e glucagon secretados pelas células β e α, respectivamente. Além disso, a leptina suprime a liberação do hormônio contra-regulador corticosterona, aumenta a lipólise no tecido adiposo branco e causa uma redução geral na produção de glicose no fígado. **B)** No estado deficiente em insulina, a leptina regula a glicose no sangue aumentando a captação de glicose no tecido adiposo muscular e marrom. Além disso, a leptina reduz os níveis de corticosterona, resultando na supressão da lipólise no tecido adiposo branco, o que diminui a liberação de ácido graxo e glicerol. A terapia com leptina também resulta na redução da secreção de glucagon a partir de células α, assim como depleção de substratos gliconeogênicos, o que diminui o fluxo de piruvato e glicerol para glicose e resulta na atenuação da gliconeogênese e do débito hepático de glicose (figura 4)¹²⁵.”

Desta forma a leptina é considerada a principal adipocina e sua função está diretamente relacionada ao consumo alimentar e ao gasto energético e seus níveis encontram-se associados à massa de gordura corporal, peso corpóreo e funções neuroendócrinas¹²⁶. Essa adipocina é conhecida por sua função na saciedade, apresentando decréscimo de seu nível logo após o início do jejum¹²⁷. Além das funções relacionadas ao tecido adiposo, a leptina atua no sistema imune, regulando a proliferação e ativação de células T. Apesar da leptina exercer um papel na supressão da saciedade, pacientes com sobrepeso e obesos apresentam níveis aumentados de leptina no sangue, podendo ser explicado pelo fato desses pacientes desenvolverem resistência à leptina, que ocorre devido ao comprometimento no transporte dessa molécula ou uma disfunção da sinalização de seu receptor¹²⁸. A leptina parece regular a função reprodutora e tem sido hipotetizado que a sua secreção pode ser induzida por estrogênios¹²⁹. Mudanças em seus níveis têm sido defendidas como determinantes na patogênese da SPM¹¹⁸.

2.2.4 Síndrome Pré- menstrual e Grelina

Foi encontrado na literatura um único artigo que relacionou a SPM com alterações nos níveis de grelina, avaliando alterações da fome, porém não encontrou resultados significativos¹¹⁹ (conforme segue no Quadro 4).

Embora não relacionados com a SPM, quando avaliada a relação da fome com o hormônio Grelina, foram encontrados alguns achados importantes. Um estudo encontrou relação dos níveis de grelina com o estresse¹³⁰, um encontrou achados que mostraram diferenças entre os níveis de grelina entre as etnias, maior nos europeus americanos em comparação aos afro- americanos¹³¹. Um encontrou diminuição dos níveis de grelina relacionado ao tipo de nutriente, ou seja, diminui após ingestão de desjejum rico em CHO e

proteína (PTN) em comparação ao jejum pobre em CHO¹³² e contraditoriamente um artigo não encontrou relação da fome com os níveis de grelina¹³³.

A grelina é um peptídeo de 28 aminoácidos que é sintetizado em resposta ao balanço energético negativo. É um hormônio produzido, principalmente, pelo estômago, está presente também no cérebro e em vários tecidos periféricos e é produzida por glândulas salivares¹³⁴. As funções da grelina são variadas e englobam secreções hormonais neuroendócrinas, regulação da ingestão de alimentos e metabolismo energético, adipogênese, regulação da motilidade gastrointestinal, homeostase da glicose, papel na função pancreática e cardiovascular e no metabolismo ósseo, além de participar da regulação de funções centrais como memória, sono e humor, o que poderia explicar uma possível atração dependendo da fase do ciclo menstrual¹²⁷. Seus receptores foram identificados no hipotálamo e sua ativação estimula a ingestão de alimentos e limita o gasto energético. Pouco se sabe sobre o papel deste peptídeo no eixo HPO humano. De acordo com estudos *in vitro*, a administração central de grelina inibe o hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) e a secreção de LH¹²⁵.

2.2.5 Síndrome pré- menstrual e Insulina

Os estudos que avaliaram a relação da SPM com insulina não apontam para um resultado único. Um estudo de Zarei S em 2013 no Iran¹³⁵, encontrou diferenças significativas nas concentrações médias de glicose entre os dois grupos de estudo durante as fases folicular e lútea. Os valores do modelo HOMA-IR dos dois grupos de estudo foram significativamente diferentes na fase lútea, porém na análise da insulina não foi encontrada diferença. Enquanto outro estudo em 2008 nos EUA, feito por Trout et al¹⁰⁸, não encontrou estas diferenças entre as fases folicular e lútea, nem quanto a insulina nem quanto a sensibilidade a mesma, entre as mulheres em estudo. Já, um artigo realizado na Turquia,

por Akturk et al em 2013¹¹⁷, avaliou níveis de leptina, progesterona, glicose, insulina e analisou a resistência a insulina, porém em mulheres com TDPM e não com SPM. Encontrou correlação significativa entre progesterona e insulina em indivíduos sem TDPM no período pré-menstrual e interações significativas para a leptina, insulina e níveis de HOMA-IR entre o diagnóstico de TDPM e fases menstruais. Detalhes sobre a metodologia e achados desses estudos encontram-se no Quadro 6.

Os desejos de comida e compulsão alimentar de itens alimentares específicos são relatados com mais frequência por mulheres na fase lútea¹⁰². Os efeitos relatados dos CHO da dieta no aumento dos níveis cerebrais de serotonina dependem do mecanismo que regula o transporte de aminoácidos através da barreira hematoencefálica (BHE)¹³⁶. Após a ingestão de CHO, a insulina é liberada e estimula a captação de aminoácidos de cadeia ramificada competidores (leucina, isoleucina e valina) no músculo. Consequentemente, os aminoácidos competidores circulantes são reduzidos e, portanto, permitem que mais triptofano seja transportado para o cérebro¹³⁷. Como o efeito dos CHO da dieta nos níveis cerebrais de serotonina é parcialmente dependente da insulina, mudanças na eficácia da insulina para promover a absorção de nutrientes têm o potencial de influenciar os níveis de triptofano no cérebro e de serotonina no cérebro¹³⁸. A sensibilidade à insulina pode exibir alterações relacionadas ao ciclo menstrual em mulheres com SPM¹³⁹.

2.2.6 Síndrome pré- menstrual e triptofano

Cinco estudos ^{140,13,119,141,110} avaliaram a relação de sintomas da SPM como os relacionados ao humor, ansiedade e/ou ao apetite com níveis de triptofano. Foram estudos pequenos, com amostras entre 13 e 37 mulheres. Os resultados sugerem que os sintomas psicológicos e de apetite na SPM tem relação com os níveis de triptofano e a magnitude dos sintomas é correlacionado com a diminuição sérica deste aminoácido. A serotonina é um

dos neurotransmissores do SNC sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano¹³⁶. No Quadro 7 é possível observar mais detalhes sobre os estudos.

Assim como os homens, em mulheres a diminuição da neurotransmissão de serotonina aumenta a agressividade¹⁴².

Como a serotonina é derivada do aminoácido triptofano, esta conversão metabólica é dependente não somente da oferta de substrato, mas das enzimas necessárias para esta conversão, bem como de suas coenzimas. A síntese de serotonina cerebral pode ser modulada por três fatores: quantidade de triptofano total no plasma (proporção entre a parcela livre e a ligada à albumina); transporte de triptofano livre pela barreira hematoencefálica contra seus competidores (TRP/ AN) e a atividade da enzima triptofano hidroxilase. Os dois primeiros mecanismos possuem possibilidade de manipulação dietética (figura 5)^{140,103}.

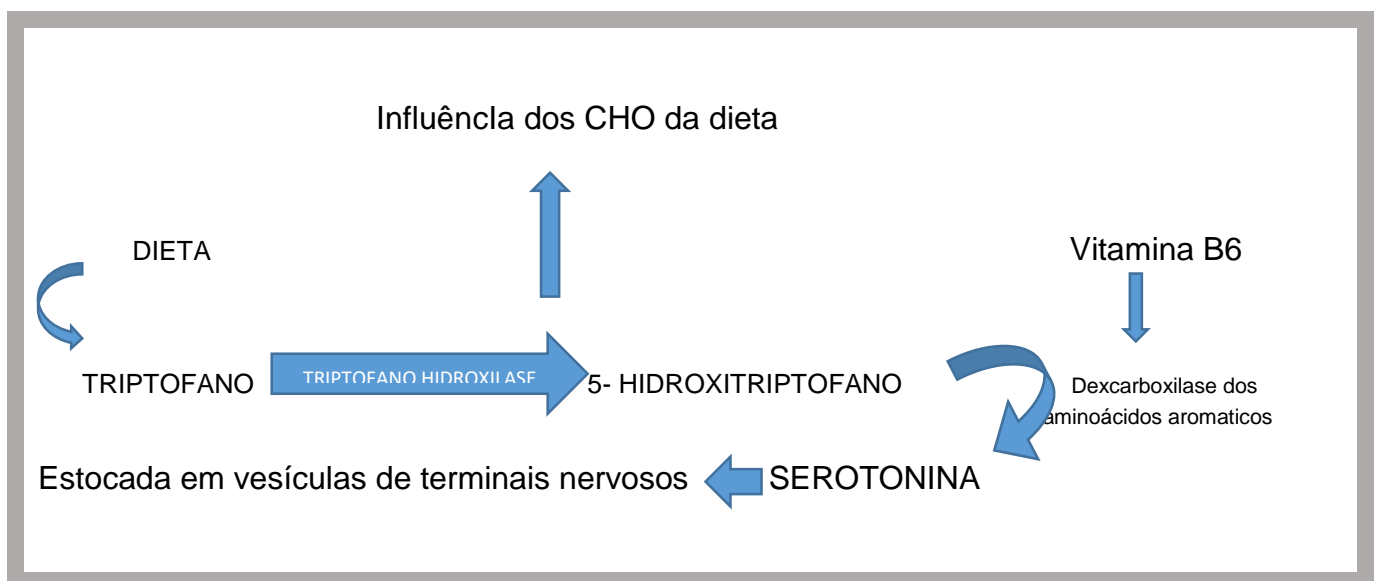


Figura 5 : Via metabólica de síntese de serotonina ¹⁴³.

O quadro 1 resume as fontes nutricionais que podem influenciar a via metabólica da síntese de serotonina.

FONTES DE TRIPTOFANO	FONTES DE MAGNÉSIO	FONTES DE VITAMINA B ₆
- leite e derivados	- frutas e hortaliças	- leite e derivados
- soja e produtos à base de soja	- grãos, nozes e sementes	- levedura
	- cereais integrais	- hortaliças (batata, milho)
	- chocolate	- nozes e feijões
		- cereais integrais
		- frutas (banana)

Quadro 1: Principais fontes alimentares de triptofano, magnésio e vitamina B₆¹⁴³

2.2.7 Síndrome pré-menstrual e edema

Ao analisarmos a SPM e sua relação com edema, os estudos^{144,18} apontam para edema na fase lútea do ciclo menstrual, em especial lútea tardia. Além disso, os níveis de atividade da renina plasmática e aldosterona foram maiores durante a fase lútea tardia em mulheres com SPM comparado com controles¹⁸. Este aumento de aldosterona (mineralocorticoide que regula a concentração de eletrólitos no sangue) pode ser estimulado pela progesterona que está presente nesta fase (figura 6)¹⁸.

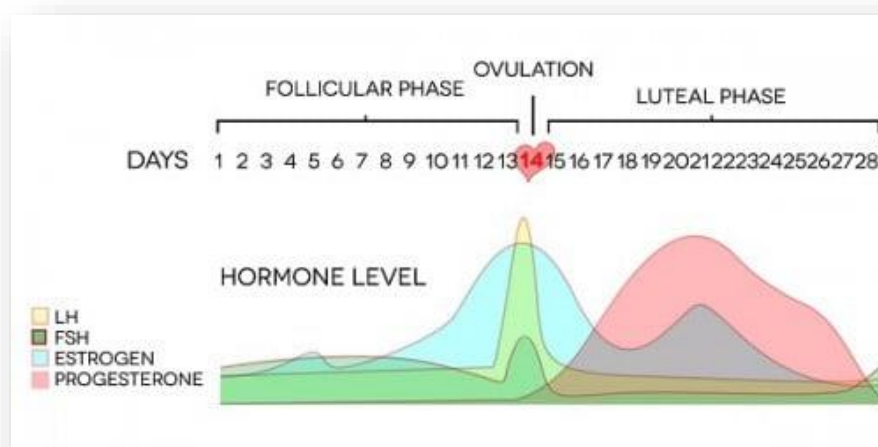


Figura 6. Ciclo Menstrual e níveis hormonais.

Um grupo de sintomas comum na SPM, são os sintomas físicos. O edema durante o período pré-menstrual pode atingir 92% das mulheres¹⁴⁵, predominantemente na segunda fase do ciclo, quando a progesterona é o principal hormônio que causa flacidez na parede venosa e prejudica a drenagem e a retenção de água¹⁴⁶. Também agindo como um agonista da aldosterona, induz a natriurese imediatamente compensada pelo aumento da renina¹⁴⁶. Altos níveis plasmáticos de progesterona e, possivelmente, estrogênio, estão envolvidos no aumento da permeabilidade capilar (isto é, vazamento), permitindo o aumento do cruzamento de líquido e albumina no espaço intersticial¹⁴⁷. A presença de vasodilatação arterial periférica durante a fase lútea também poderia contribuir para a gênese desse edema¹⁴⁸. Os níveis de aldosterona na urina e no soro são significativamente maiores durante a fase lútea entre mulheres com alto balanço de sódio¹⁴⁹. No balanço de alto teor de sódio, os níveis de aldosterona correlacionam-se diretamente com os níveis de progesterona, mas não de estradiol. Segundo estudo¹⁴⁹, os níveis aumentados de aldosterona na fase lútea observados são independentes do aumento da atividade de renina plasmática (ARP). Esses dados sugerem que a progesterona pode contribuir diretamente para o aumento da produção de aldosterona adrenal durante a fase lútea¹¹³, particularmente quando o sistema renina-angiotensina (SRA) é suprimido pela ingestão normal ou alta de sódio¹⁵⁰.

Os principais resultados das buscas, metodologia dos estudos, objetivos e achados relevantes encontram-se nos Quadros 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8.

Quadro 2. Resumo dos artigos utilizados na revisão- SPM e consumo alimentar:

Título	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delineamento Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
1	Yen JY et al/ 2010/Taiwan	Caso-controle	Avaliar o desejo de alimentos com alto teor de gordura e doce ao longo do ciclo menstrual, comparar o desejo e resposta emocional explícita / implícita de diferentes alimentos, e investigar a sensibilidade a recompensa dos grupos.	Grupo - SPM sem história de tratamento e grupo controle foram avaliados nas fases folicular e lútea. Um total de 59 mulheres com SPM e 60 controles completaram o estudo.	SPM e a fase lútea foram associados com maior IMC. Os alimentos com elevado teor de gordura e doce provocaram maior desejo a resposta implícita emocional positiva mais do que outros alimentos. A fase lútea contribuiu para o aumento de alimentos de alto teor de gordura, doce e desejos alimentares. Além disso, a sensibilidade gratificante foi associada a uma resposta emocional a uma alimentação rica em doces e gorduras que foi associado com desejos alimentares.
2	Tucci SA et al/ 2009/ Reino Unido	Caso-controle	Examinar o efeito do ciclo menstrual, a SPM e o uso de ACO no consumo e classificação hedônica de doces e salgados	55 mulheres foram recrutados e divididos em um grupo de SPM e grupo controle. Foram divididas ainda em relação ao uso de ACO ou não. Durante as fases folicular e lútea, os participantes foram convidados a consumir doces e salgados e esse consumo foi analisado.	A fase lútea induziu uma maior ingestão calórica de alimentos doces. Mulheres com SPM não consomem significativamente mais calorias em qualquer fase. Houve uma interação significativa entre a fase, o sabor, o estado SPM e uso ACO. Usuárias de anticoncepcionais orais consumiram mais calorias de alimentos doces na fase folicular.
3	Cheikh Ismail LI et al/2009/ Emirados Árabes Unidos	Trasversal	Investigar a energia e nutrientes durante as diferentes fases do ciclo menstrual.	43mulheres, com idades entre 18 e 30 anos, foram recrutados para o estudo. Os indivíduos não estavam usando pílulas anticoncepcionais orais e ciclos menstruais regulares experientes. A ingestão de alimentos e bebidas foram registrados, utilizando o método de registo de diário estimado, durante 2 dias de cada fase do ciclo menstrual (pré-menstrual, menstrual e pós-menstrual).	A ingestão energética média foi significativamente menor na fase menstrual em comparação com a fase de pré-menstrual ($p = 0,002$), mas não na fase pós-menstrual. Ingestão de macronutrientes e micronutrientes foram maiores na fase pré-menstrual em comparação com o menstrual e a pós-menstrual. A ingestão de CHO, PTNs e gorduras foram significativamente mais elevados na fase pré-menstrual, do que na fase menstrual ($p = 0,008$, $p = 0,001$, $p = 0,013$, respectivamente).
4	Reed SC et al/ 2008/ EUA	Caso-controle	Avaliar simultaneamente tarefas relacionadas ao humor e desempenho em mulheres com ciclo menstrual regular com e sem SPM.	29 mulheres com ciclo menstrual regular (14 mulheres que preencheram os critérios do DSM-IV para SPM e 15 mulheres sem SPM). As mulheres tiveram um total de dez sessões: duas sessões de treinos, 4 sessões durante a fase folicular e 4 sessões durante a fase lútea do ciclo menstrual. Cada sessão, os participantes completaram questionários relacionados ao humor, alimentos, uma tarefa de coordenação motora, várias tarefas cognitivas e almoçavam.	Houve um aumento significativo no humor disfórico durante a fase lútea, em mulheres com SPM em comparação com a fase folicular e comparada com o grupo controle. Além disso, durante a fase lútea, as mulheres com SPM apresentaram desempenho comprometido na tarefa imediata e tardia em comparação com as mulheres de controle. Mulheres com SPM, também mostraram um aumento da vontade de comer alimentos ricos em gordura durante a fase lútea em comparação com a fase folicular e, correspondentemente, a mais calorias.
5	Trout KK et al/ 2007/ EUA	Transversal	Avaliar possíveis diferenças na sensibilidade à insulina, a ingestão de alimentos, e desejos entre as fases folicular e lútea do ciclo menstrual em mulheres com SPM.	Estudo piloto – $n=7$. Para diagnóstico e seleção das pacientes com SPM foi utilizada escala DRF. Cada indivíduo teve duas internações (uma vez em cada fase do ciclo). 3 dias antes de cada internação fizeram um diário alimentar. Após a admissão, os indivíduos receberam jantar e um lanche, em seguida, foram mantidos em jejum até a manhã seguinte, quando submetidos a um teste de tolerância à glicose.	Não foi encontrada nenhuma diferença na sensibilidade à insulina entre as fases do ciclo ($n = 7$). Também não houve diferenças nas proporções de macronutrientes ou total de quilocalorias por fase do ciclo, apesar de uma diferença marcante em desejos entre elas, com o aumento das compulsões alimentares observadas na fase lútea ($p = 0,002$). Total de pontuações dos sintomas DRF diminuiu de uma média de 186 (+ / -29,0) na fase lútea para 16,6 (+ / -14,2) na fase folicular. As mulheres neste estudo consumiam

Titulo	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delineamento Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
					relativamente altas proporções de CHO (55% -64%) em ambas as fases do ciclo menstrual.
6	Gold EB et al/ 2007/ EUA	Trasnversal	Determinar se a frequência de sintomas pré-menstruais físicos ou emocionais relatados foi associado com ingestão de fitoestrogênios, fibra, gordura ou cálcio, o consumo de álcool ou cafeína, exposição ativa ou passiva ao tabaco, a falta de exercício físico, raça / etnia ou situação socioeconômica.	SPM e fatores demográficos e de estilo de vida relatados no início da amostra multiétnica de 3302 mulheres de meia-idade no SWAN.	A maioria dos fatores dietéticos não foram relacionados para SPM. Ingestão de gordura foi negativamente associado com o desejo e inchaço (odds ratio [AOR] = 0,56, p = 0,024), e ingestão de fibras foi associado positivamente com a dor do peito (AOR = 1,39, p = 0,037). O consumo de álcool foi associado negativamente com a ansiedade e alterações de humor (AOR = 0,63, p = 0,045) e dores de cabeça (AOR = 0,50, p = 0,009). Tabagismo atual (AOR = 1,60, p = 0,028) e exposição passiva ao fumo (AOR = 1,56, p = 0,050) foram associados positivamente com cólicas e dores nas costas. Relatórios de sintomas diferiram significativamente por raça / etnia. SPM também foram associados com comorbidades, status perimenopausal precoce, sintomas depressivos e sensibilidade.
7	Bryant M et al/ 2006/ Reino Unido	Caso-controle	Determinar se: a ingestão de energia pré-menstrual de macronutrientes diferia da ingestão pós-menstrual, em mulheres com e sem SPM relacionando com a gravidade dos sintomas pré-menstruais.	Foram coletados três dados dietéticos durante as fases pós-menstrual e pré-menstrual do ciclo menstrual em 31 mulheres com SPM e vinte e sete mulheres controle.	O consumo de energia e macronutrientes, foram semelhante entre as fases do ciclo, em mulheres com SPM. Por outro lado, a ingestão era geralmente maior no período pré-menstrual em mulheres do grupo controle, embora diferenças não estatisticamente significativas. Exceções foram com os açúcares e álcool extrínsecos, que foram ambos consumidos em maior quantidade na fase pré-menstrual em mulheres com SPM.
8	Cross GB et al//2001/ Australia	Transversal	Apresentar os dados nutricionais coletados de mulheres que estavam sendo rastreados para SPM para entrada em um estudo de intervenção.	88 preencheram os critérios para a SPM. Todas as mulheres preencheram o diário de registro alimentar no pré e pós menstrual ao longo de dois ciclos. O consumo médio de energia e macronutrientes foi comparado entre as fases pré e pós-menstrual. Os diários de dieta também foram utilizados para determinar o número médio de refeições ou lanches consumidos nas duas fases.	Análise de nutrientes dos diários da dieta das mulheres com SPM apresentaram um aumento significativo (P <0,001) no total de energia e todos os macronutrientes no período pré menstrual quando comparado com o pós menstrual. Quando ajustado para a energia, os dados coletados de mulheres com SPM mostrou um aumento pré-menstrual significativo em gordura, CHO (P <0,05) e açúcares simples (P <0,001). Houve uma diminuição significativa (P <0,001) em PTNs na pré-menstruação.
9	Martini MC et al / 1994/ Minnesota, St Paul	Transversal	Avaliar o efeito do ciclo menstrual sobre a ingestão de energia e nutrientes.	A ingesta dietética na fase folicular e na fase lútea de 18 mulheres foram avaliadas entre quatro e seis ciclos menstruais ovulatórios. A fase foi estabelecida pelas temperaturas basais do corpo e excreção urinária do hormônio luteinizante. Registros da dieta foram coletados 6-8 dias após o início menstrual e 6-8 dias após a ovulação.	Foram observados aumentos significativos na ingestão de energia (159 kcal, P = 0,003), PTN (6,1 g, P = 0,02), carboidrato (15,3 g, P = 0,04) e gordura (8,6 g, P = 0,002), na fase lútea quando comparado com a fase folicular. As ingestões de vitamina D, riboflavina, potássio, fósforo e magnésio também foram significativamente maiores durante a fase lútea (P <0,05). Estes resultados apoiam a regulação da ingestão de alimentos por hormônios do ciclo menstrual e sugerem que é essencial considerar a fase do ciclo menstrual em estudos de ingestão de nutrientes realizados em mulheres pré-menopáusicas.
10	Wurtman JJ /1989/ Cambridge, Massachusetts	Caso- controle	Examinar a ocorrência e a relação de depressão com a ingestão excessiva de CHO em mulheres com SPM.	19 pacientes que afirmaram sofrer de severa SPM, internadas, durante a fase folicular precoce e fases lútea tardia de seus ciclos menstruais. Participaram 9 controles. Humor foi avaliado com a Escala de Depressão de Hamilton e um adendo que avaliou a	As pacientes com SPM, aumentaram significativamente a ingestão de calorias durante a fase lútea tardia (de 1892 +/- 104-2395 +/- 93 kcal); ingestão de CHO aumentou em 24% a partir de refeições e de 43% a partir de lanches. Os escores da escala de Depressão e adendo, subiu de 2,0 +/- 0,5-21,2 +/-

Titulo	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delineamento Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
				fadiga, a sociabilidade, o apetite e desejo de CHO. Calorias e nutrientes foram medidos diretamente.	0,8 (Escala) e de 0,5 +/- 0,5-10,2 +/- 0,6 (adendo) entre os indivíduos com SPM durante a fase lútea, mas não conseguiu mudar entre os controles (2,1 +/- 0,8 para 2,4 +/- 0,8 e 0,4 +/- 0,3 a 0,6 +/- 0,3).

ACO – anti concepcional oral; SPM- síndrome pré menstrual; IMC- Índice de Massa corporal; CHO- carboidrato; DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*; DRF - *Daily Ratings Form*; SWAN - Study of Women's Health Across the Nation; AOR - *adjusted odds ratio*.

1. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity.¹⁰⁴
2. Influence of premenstrual syndrome and oral contraceptive effects on food choice during the follicular and luteal phase of the menstrual cycle.¹⁰⁵
3. Energy and nutrient intakes during different phases of the menstrual cycle in females in the United Arab Emirates.¹⁰⁶
4. 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).
5. Insulin sensitivity, food intake, and cravings with premenstrual syndrome: a pilot study.¹⁰⁸
6. Diet and lifestyle factors associated with premenstrual symptoms in a racially diverse community sample: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN).¹⁰⁹
7. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research.¹¹⁰
8. Changes in nutrient intake during the menstrual cycle of overweight women with premenstrual syndrome.¹⁰²
9. Effect of the menstrual cycle on energy and nutrient intake.¹⁰⁷
10. Effect of nutrient intake on premenstrual depression.¹⁰³

Quadro 3. Resumo dos artigos utilizados na revisão- SPM e leptina:

Titulo	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delineamento Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
1	Tommaselli GA et al/ 2003/Itália	Caso-controle	Avaliar se a secreção da leptina pode ser induzida por estrogênios, já que mudanças em seus níveis parece ser um fator determinante na patogênese da SPM.	28 mulheres com SPM e 20 controles. Os casos foram divididos aleatoriamente em dois grupos para receber acetato de leuprolide (3,75 mg por via intramuscular), mais tibolona (2,5 mg / dia) (grupo A, n = 14) ou placebo (grupo B, n = 14), no início da sintomas vasomotores. Foram medidos os níveis de leptina, estradiol e progesterona no soro, sintomas da SPM durante o período de pré tratamento e após 2 meses de tratamento.	Não foram observadas diferenças entre os níveis de leptina entre os três grupos e dentro do mesmo grupo em todo o tempo. As concentrações de estradiol e progesterona foram significativamente inferiores em todos os grupos durante o tratamento em comparação com os valores de pré-tratamento. Antes da terapia, os níveis de leptina foram positivamente correlacionados tanto com estradiol e progesterona na fase lútea e folicular em todos os grupos. Esta correlação foi perdida após o tratamento. Todos os pacientes da SPM mostraram uma melhora significativa da sintomatologia.
2	Akturk M et al/ 2013/ Turquia	Caso-controle	Determinar se existem diferenças nos níveis de leptina e insulina no sangue entre mulheres com e sem SPM durante as fases folicular e lútea.	Foram incluídas 20 mulheres com SPM e 18 mulheres sem SPM. Glicemia de jejum, insulina, os níveis de progesterona leptina e HOMA-IR foram medidos em fases folicular e lútea separadamente.	Análise revelou interações significativas para a leptina, insulina e níveis de HOMA-IR entre o diagnóstico de SPM e fases menstruais (F = 5,4, p = 0,025, F = 5,4, p = 0,026 e F = 4,7, p = 0,036, respectivamente). Foi encontrada uma correlação significativa entre progesterona e insulina em indivíduos sem SPM na fase lútea (r = 0,58, p = 0,01).
3	Anim-Nyame N et al/ 2000/ Reino Unido	Caso-controle	Avaliar se as concentrações de leptina em circulação são aumentados na SPM e se isto pode ser associado com os sintomas psicológicos da doença.	Foram obtidas amostras em jejum de 32 mulheres com SPM e 28 mulheres com ciclos menstruais assintomáticos, pareados por idade, índice de massa corporal e duração do ciclo menstrual. As concentrações de leptina foram medidos por radioimunoensaio.	As concentrações de leptina aumentaram significativamente durante as fases lútea do ciclo menstrual no grupo SPM e controle em comparação com a fase folicular. Um aumento maior foi observado em mulheres com SPM do que os controles (P: = 0,00006 e 0,003 respectivamente). Embora as concentrações de leptina em fases folicular e lútea tenham sido maior no grupo SPM que os controles, a diferença foi estatisticamente significativa apenas entre a fase folicular (P: = 0,001). Não houve uma relação clara entre a leptina e estradiol ou progesterona neste estudo

4	Unlu, BS et al/2014/Turquia	Caso -controle	Avaliar as concentrações séricas de leptina e grelina em pacientes com SPM	45 pacientes com SPM diagnosticados de acordo com os critérios diagnósticos da CID-10 e 45 mulheres saudáveis como grupo controle, foram incluídos no estudo. Esses grupos foram pareados por idade, índice de massa corporal e duração do ciclo menstrual. As concentrações séricas de leptina e grelina no soro foram medidas usando ELISA na fase pós-menstrual (5-9 dias) e 2-3 dias antes da menstruação.	As concentrações séricas de leptina foram 31,05 (\pm 14,16) e 16,42 (\pm 15,81) ng / ml durante os períodos pré-menstrual e pós-menstrual, respectivamente ($p < 0,05$).
---	-----------------------------	----------------	--	--	--

SPM- síndrome pré menstrual; HOMA-IR - homeostatic model assessment – insulin resistance; CID-10- código intercnacional de doenças-10; ELISA- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

1. Serum leptin levels in patients with premenstrual syndrome treated with GnRH analogues alone and in association with tibolone.¹¹⁶
2. Circulating insulin and leptin in women with and without premenstrual dysphoric disorder in the menstrual cycle.¹¹⁷
3. Plasma leptin concentrations are increased in women with premenstrual syndrome¹¹⁸
4. In contrast to leptin, serum concentrations of ghrelin are not related to premenstrual syndrome.¹¹⁹

Quadro 4. Resumo dos artigos utilizados na revisão SPM e Grelina:

1	Unlu, BS et al/2014/Turquia	Caso -controle	Avaliar as concentrações séricas de leptina e grelina em pacientes com SPM	45 pacientes com SPM diagnosticados de acordo com os critérios diagnósticos da CID-10 e 45 mulheres saudáveis como grupo controle, foram incluídos no estudo. Esses grupos foram pareados por idade, índice de massa corporal e duração do ciclo menstrual. As concentrações séricas de leptina e grelina no soro foram medidas usando ELISA na fase pós-menstrual (5-9 dias) e 2-3 dias antes da menstruação.	As concentrações séricas de grelina no período pré - menstrual foram 6,9 (\pm 9,3) ng / ml no grupo SPM e 8,8 (\pm 9,3) ng / ml no grupo controle, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,79$).
---	-----------------------------	----------------	--	--	--

SPM- síndrome pré menstrual; CID-10- código intercnacional de doenças-10; ELISA- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

1. In contrast to leptin, serum concentrations of ghrelin are not related to premenstrual syndrome¹¹⁹.

Quadro 5. Resumo dos artigos utilizados na revisão Grelina e fome:

Título	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delimitação Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
1	Sarker MR, et al/ 2013/EUA	Caso-controle	Investigar níveis de grelina e cortisol e características psicológicas / comportamentais (fome subjetiva, ansiedade e stress; comportamento alimentar; capacidade de enfrentamento) entre os obesos, em jejum e após a ingestão de uma refeição comum	Incluiu 18 mulheres saudáveis obesas. Os indivíduos foram divididos em dois grupos. A supressão da grelina refeição mediada soro (post / pre $< 0,94$) foi definida como uma resposta grelina normal (GN) ($n = 9$) e incapacidade de suprimir (post / pre $> 1,0$) foi designado como resposta grelina defeituosa (GD) ($n = 9$).	As alterações na grelina, cortisol e índices psicológicos e comportamentais selecionados estão intimamente associados uns com os outros o que sugere que a grelina pode influenciar no ato de comer tendo o stress relacionado e, portanto, a conseqüente relação observada entre estresse, humor e obesidade.
2	Wuorinen CE, Borer KT, 2013/EUA	Caso-controle	Examinar a fome como uma função da hora do dia, entre as refeições (ER) o gasto de energia (GE), e as concentrações de hormônios controladores da fome: grelina, leptina e insulina.	10 mulheres na pós-menopausa, IMC de 23 26 kg / m (2) que faziam exercícios (EX) e sedentárias (SED) Refeições de manutenção de peso foram fornecidas a cada 6h, com uma refeição livre às 13h no estudo 1 e às 21h lanche no estudo 2. A fome foi avaliada com uma escala visual analógica e sangue foi coletado para determinação hormonal.	A fome exibiu uma variação circadiana com acrofase em 13 e 19h e não estava relacionado com precedentes GE. A fome foi reprimida pelo EX entre 10 e 16h e não tinha qualquer relação com um ou outro GE durante intervalos anteriores ER ou mudanças na leptina, insulina, grelina. Durante não-privação de comer refeição-a-refeição, a fome parece estar sob controle circadiano central não-homeostático, uma vez que não está relacionado com GE anterior refeições ou concentrações de hormônios controladores do apetite propostas.

3	Ellis AC, et al/2012/EUA	Caso-controle	Comparar as concentrações de grelina entre afro americanos (AA) sobrepeso e adultos americanos europeus (AE) em um estado pós absorção, em resposta a uma refeição padrão, e depois de 8 semanas de adequação às dietas de diferentes perfis de macronutrientes.	61 homens e mulheres (31 e 30 AE e AA) com excesso de peso foram designados para uma dieta rica em CHO e pobre em gorduras (55% de CHO, 18% PTN, 27% LIP) ou uma dieta pobre em carboidratoe rica em gorduras(43% de CHO, 18% PTN, 39% LIP), durante 8 semanas. No início do estudo e na semana 8, os participantes ingeriram uma refeição mista padrão. O sangue foi coletado antes da refeição e após a ingestão para medir níveis de grelina total e insulina. A fome foi avaliada com uma escala analógica visual. Pontuações compostas de grelina, insulina, e fome foram calculados como a área sob a curva (ASC), e supressão da grelina foi calculado como a mudança de concentração de jejum.	Jejum, grelina e grelina ASC foram maiores entre AE no início do estudo e na semana 8 (p <0,001), e essas diferenças não foram afetados pela dieta de adequação. Apesar de maior supressão da grelina pós-prandial, o grupo de AE apresentou maior fome imediatamente após a refeição teste (p <0,05). AE apresentaram maior circulação de grelina e maior supressão da grelina em comparação com AA. Essas diferenças étnicas podem estar relacionados com as taxas de obesidade mais elevadas entre AA.
4	Jakubowicz D, et al/2012/Israel	Caso-controle	.Avaliar se um desjejum rico em PTN e CHO pode superar mudanças compensatórias e prevenir a recaída da obesidade	193 obesos (IMC 32,2 ± 1,0 kg / m (2)), homens e mulheres adultas (47 ± 7 anos) foram randomizados para um desjejum pobre em carboidrato (DPC) ou um desjejum rico em CHO e PTNs, isocalóricas (DRCP). As medidas antropométricas foram avaliadas a cada quatro semanas. A glicemia de jejum, insulina, grelina, lipídios, desejo foram avaliados.	Na semana 16, os grupos exibiram perda de peso semelhante: 15,1 ± 1,9 kg no grupo DPC vs 13,5 ± 2,3 kg no grupo DRCP, p = 0,11. Da Semana 16 a Semana 32, o grupo DPC recuperou 11,6 ± 2,6 kg, enquanto o grupo DRCP perdeu 6,9 ± 1,7 kg adicionais. Os níveis de grelina foram reduzidos após o café por 45,2% e 29,5%, após a DRCP e DPC, respectivamente. A saciedade, fome e desejos foram significativamente melhorados no grupo DRCP comparado ao grupo DPC.

GN- grelina normal ;GD- grelina defeituosa;ER- entre refeições ;GE- gasto de energia;IMC- índice de massa corporal;EX- exercícios;SED- sedentárias;AA-afro americanos;AE- americanos europeus;CHO-carboidrato;PTN-proteína;LIP-lípídeo;ASC-área sob a curva ;DPC- desjejum pobre em carboidrato;DRCP- desjejum rico em carboidrato e proteína

1. Direction of post-prandial ghrelin response associated with cortisol response, perceived stress and anxiety, and self-reported coping and hunger in obese women.¹³⁰
2. Circadian and ultradian components of hunger in human non-homeostatic meal-to-meal eating.¹³³
3. Effects of habitual diet on ethnic differences in serum total ghrelin.¹³¹
4. Meal timing and composition influence ghrelin levels, appetite scores and weight loss maintenance in overweight and obese adults.¹³²

Quadro 6. Resumo dos artigos utilizados na revisão – SPM e insulina:

Titulo	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delineamento Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
1	Zarei S, et al/2013/Iran	Caso-controle	Comparar os níveis de glicose no sangue, de insulina, e resistência a insulina durante as duas fases do ciclo menstrual entre mulheres saudáveis e pacientes com SPM.	Foram incluídos 30 pacientes com sintomas mais severos da SPM e 30 pacientes controles saudáveis. Analisou-se as concentrações séricas de glicose, insulina, e resistência insulina, utilizando o método da glicose oxidase, ensaio radioimométrico, e a avaliação do modelo HOMA-IR, respectivamente.	Não foram observadas diferenças significativas entre os dados demográficos dos grupos controle e SPM. As concentrações médias de glicose entre os dois grupos de estudo foram significativamente diferentes durante as fases folicular e lútea (p = 0,011 vs p <0,0001, respectivamente). Os valores do modelo HOMA-IR dos dois grupos de estudo foram significativamente diferentes na fase lútea (p = 0,0005).
2	Akturk M, et al/2013/Turquia	Caso- controle	Determinar se existem diferenças nos níveis de leptina e insulina entre mulheres com e sem TDPM durante as fases folicular e lútea.	Foram incluídas 20 mulheres com SPM e 18 mulheres sem SPM. A glicemia de jejum, insulina, leptina, os níveis de progesterona e HOMA-IR foram medidos em fases folicular e lútea separadamente	Análise revelou interações significativas para a leptina, insulina e níveis de HOMA-IR entre o diagnóstico de TDPM e fases menstruais (F = 5,4, p = 0,025, F = 5,4, p = 0,026 e F = 4,7, p = 0,036, respectivamente). Foi encontrada uma correlação significativa entre progesterona e insulina em indivíduos sem TDPM na fase lútea (r = 0,58, p = 0,01).
3	Trout KK, et al/2008/EUA		Avaliar possíveis diferenças na sensibilidade à insulina, a ingestão	Estudo piloto – n=7. Para diagnóstico e seleção das pacientes com SPM foi utilizada escala DSR. Cada	Não foi encontrada nenhuma diferença na insulina ou na sensibilidade à insulina entre as fases do ciclo (n = 7). Também

			de alimentos, e os desejos entre as fases folicular e lútea do ciclo menstrual em mulheres com SPM.	indivíduo teve duas internações (uma vez em cada fase do ciclo). 3 dias antes de cada internação fizeram um diário alimentar. Após a admissão, os indivíduos receberam jantar e um lanche, em seguida, foram mantidos em jejum até a manhã seguinte, quando submetidos a um teste de tolerância à glicose.	não houve diferenças nas proporções de macronutrientes ou total de quilocalorias por fase do ciclo, apesar de uma diferença marcante em desejos entre elas, com o aumento das compulsões alimentares observadas na fase lútea ($p = 0,002$). Total de pontuações dos sintomas DSR diminuiu de uma média de 186 (+ / -29,0) na fase lútea para 16,6 (+ / -14,2) na fase folicular. As mulheres neste estudo consumiam relativamente altas proporções de CHO (55% -64%) em ambas as fases do ciclo menstrual.
--	--	--	---	--	---

SPM- síndrome pré menstrual; HOMA-IR - homeostatic model assessment – insulin resistance; DSR-Dayly Symptom rating

1. Blood glucose levels, insulin concentrations, and insulin resistance in healthy women and women with premenstrual syndrome: a comparative study.¹³⁵
2. Circulating insulin and leptin in women with and without premenstrual dysphoric disorder in the menstrual cycle.¹¹⁷
3. Insulin sensitivity, food intake, and cravings with premenstrual syndrome: a pilot study.¹⁰⁸

Quadro 7: Resumo dos artigos utilizados na revisão- SPM e triptofano

Titulo	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delimitação Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
1	Bond AJ et al/2001/Reino Unido	Ensaio clínico	Avaliar os efeitos da DT na agressividade em mulheres na fase lútea tardia do seu ciclo menstrual.	24 mulheres saudáveis foram recrutadas e distribuídas aleatoriamente para uma bebida de aminoácidos, quer empobrecido ou com uma quantidade equilibrada de triptofano. 4,5 h mais tarde, elas competiram na tarefa de tempo de reação competitiva.	Mulheres que receberam a bebida DT mostraram mais agressividade comportamental em resposta a provocação. A diminuição da neurotransmissão de serotonina aumenta a agressividade em mulheres.
2	Steinberg S et al/1999/Canadá	Ensaio clínico randomizado	Testar a eficácia de L-triptofano, que atua especificamente sobre os neurônios serotoninérgicos, na SPM.	37 pacientes com SPM foram tratados com 6 g por dia de L-triptofano, e 34 receberam placebo. Os tratamentos foram administrados sob condições duplo-cegos por 17 dias, a partir do momento da ovulação até o terceiro dia da menstruação, durante três ciclos menstruais consecutivos.	As EVAs revelaram um aumento significativo ($p = 0,004$) efeito do terapêutico da L-triptofano em relação ao placebo para o conjunto de sintomas de humor que compreendem os itens de disforia, alterações de humor, tensão e irritabilidade.
3	Sayegh R et al/1995/Massachusetts	Ensaio clínico	Testar a eficácia de uma bebida especialmente formulada (enriquecida com triptofano) em comparação com dois outros produtos isocalóricos sobre o humor, questões cognitivas e distúrbios de apetite na SPM.	24 mulheres com SPM confirmados. O estudo foi realizado ao longo de três ciclos menstruais precedido por um 1 mês de placebo. Os pacientes foram testados em casa ou no trabalho usando um sistema de computador-telefone interativo. Medidas padronizadas de humor, desempenho cognitivo, desejos por alimentos foram feitas antes e 30, 90, e 180 minutos após o consumo da bebida ativa e placebo, durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual.	A intervenção com a bebida ativa, diminuiu significativamente depressão, raiva, confusão e desejo por CHO auto-reportados, 90-180 minutos após a ingestão. A memória também melhorou significativamente em comparação com os escores obtidos durante o placebo ($P < .05$).
4	Steinberg S et al/1994/Canadá	Ensaio clínico	Avaliar o efeito do triptofano no tratamento do TDPM na fase lútea do CM.	13 pacientes diagnosticados durante dois ciclos menstruais como sofrendo de TDPM foram seguidos em um estudo piloto aberto por mais três ciclos. Durante um ciclo completo, foram obtidos níveis de linha de base dos sintomas. Durante os	O tratamento com L-triptofano foi associado a uma melhoria significativa dos sintomas com apenas ligeiros efeitos secundários. Estes dados sugerem que a L-triptofano devem ser testados a uma dose de seis gramas de L-triptofano por dia num estudo controlado com placebo em pacientes TDPM, que

Titulo	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delineamento Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
				próximos três ciclos, os pacientes foram tratados com L-triptofano, seis gramas por dia.	sofrem de sintomas tais como depressão, irritabilidade, insônia e desejos por CHO.
5	Menkes DB et al/ 1994/ Nova Zelândia	Ensaio clínico	Avaliar a depleção aguda de triptofano no agravo da SPM.	A técnica dietética de esgotamento triptofano aguda foi usado para suprimir a síntese serotoninina cerebral em 16 mulheres com SPM. Cada indivíduo foi testado em fases distintas de cada um de dois ciclos menstruais.	A depleção de triptofano real causou um agravamento significativo dos sintomas pré-menstrual, especialmente irritabilidade.

DT – depleção de triptofano; EVA – escala visual analógica; CHO – carboidrato; SPM- síndrome pré menstrual; TDPM- transtorno disfórico pré menstrual; CM – ciclo menstrual.

1. Tryptophan depletion increases aggression in women during the premenstrual phase.¹⁴⁰
2. A placebo-controlled study of the effects of L-tryptophan in patients with premenstrual dysphoria.¹³
3. The effect of a carbohydrate-rich beverage on mood, appetite, and cognitive function in women with premenstrual syndrome.¹¹⁹
4. Tryptophan in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder: a pilot study.¹⁴¹
5. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome.¹¹⁰

Quadro 8: Resumo dos artigos utilizados na revisão- SPM e edema

Titulo	Autor/Ano de publicação/ Local estudo	Delineamento Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Metodologia / N	Principais achados
1	Tacani PM et al/ 2015/ Brasil	Transversal	Determinar os sintomas e regiões corporais mais frequentes que se apresentam com edema em mulheres durante o período pré-menstrual.	60 mulheres foram avaliadas durante a menstruação (entre 21 e 28 dias) e menstrual (entre 1 e 3 dias) e os dados coletados incluíram massa corporal, estatura, biótipo (distribuição de gordura corporal), face, mama, medidas de circunferência do membro, estimativa do volume do membro, e foi usada uma versão adaptada da Ferramenta de Rastreamento de Sintomas Pré-Menstruais.	A SPM foi identificada em 91,7% das mulheres. Os sintomas mais frequentes foram irritabilidade (73,33%) e sintomas físicos, incluindo edema (65%) e ansiedade (58,3%). Edema foi detectado nas seguintes áreas: facial, epigástrica, mamas, umbilical e púbica, o terço médio dos braços, antebraço distal, em ambas as coxas e no terço médio das pernas.
2	Rosenfeld R et al/ 2008/Israel	Caso-controle	Identificar os mecanismos de retenção de líquidos em mulheres com SPM.	Nove mulheres menstruadas regularmente com SPM foram comparadas com 9 mulheres saudáveis pareadas por idade. Parâmetros hemodinâmicos e deslocamento do volume plasmático vertical (extrapolados de alterações no hematócrito), atividade da renina plasmática (PRA) e aldosterona e hormônios sexuais foram medidos em diferentes momentos durante o ciclo menstrual.	Durante as fases iniciais folicular e médio-lútea o volume plasmático e aldosterona plasmática foram semelhantes em ambos os grupos, e nenhum dos participantes tiveram edema. Durante a fase lútea tardia, o edema de tornozelo estava presente apenas em mulheres com SPM, e seu deslocamento de volume plasmático máximo foi menor em comparação com os controles (11,7 +/- 1,3 versus 15,6 +/- 0,6; P = 0,004). A área sob a curva (estima a quantidade do deslocamento total do plasma durante 30 minutos em pé) foi de 300 +/- 28 e 406 +/- 16 em SPM e controles, respectivamente (P = 0,01). Os níveis de atividade da renina plasmática e aldosterona foram maiores durante a fase lútea tardia em mulheres com SPM comparado com controles.

SPM- síndrome pré menstrual; PRA-atividade da renina plasmática

1. Characterization of symptoms and edema distribution in premenstrual syndrome¹⁴⁴.
2. Hormonal and Volume Dysregulation in Women With Premenstrual Syndrome¹⁸.

3. JUSTIFICATIVA

A partir da revisão de literatura, pôde-se observar que não há um consenso na literatura ou dados suficientes em que possamos relacionar as variáveis: consumo alimentar, leptina, grelina, insulina e água corporal total com as fases do ciclo menstrual em mulheres com e sem SPM. Não se sabe até o momento se as alterações decorrentes do CM estão correlacionadas no que tange aos hormônios reguladores de apetite e sintomas relacionados à alimentação, estado nutricional e composição corporal especialmente relacionado à retenção hídrica. Portanto, com o intuito de averiguar possíveis associações, justifica-se a realização deste estudo.

4. HIPÓTESES

4.1 Hipóteses nulas

O aumento do consumo alimentar das mulheres com SPM não está associado aos hormônios reguladores de apetite grelina, leptina e insulina. Também esses hormônios não diferem entre as fases do ciclo menstrual entre as mulheres com e sem a SPM.

O consumo alimentar não apresenta diferença em quantidade e qualidade entre as fases do ciclo menstrual e entre os grupos com e sem SPM.

O aumento da água corporal total não está associado às fases do ciclo menstrual entre as mulheres com e sem a SPM, nem aos níveis de progesterona.

4.2 Hipóteses alternativas

O aumento do consumo alimentar das mulheres com SPM está associado aos hormônios reguladores de apetite grelina, leptina e insulina. Também esses hormônios diferem entre as fases do ciclo menstrual entre as mulheres com e sem a SPM.

O consumo alimentar apresenta diferença em quantidade e qualidade entre as fases do ciclo menstrual e entre os grupos com e sem SPM.

O aumento da água corporal total está associado às fases do ciclo menstrual entre as mulheres com e sem a SPM, como também aos níveis de progesterona.

5. OBJETIVOS

5.1 Primário

Avaliar alterações do consumo alimentar relacionado com os níveis séricos de leptina, grelina ativa e insulina, bem como a retenção hídrica nas FL e FF do CM em mulheres em idade reprodutiva com e sem SPM.

5.2 Secundários

- Avaliar alterações do consumo alimentar relacionados aos macronutrientes nas diferentes fases do ciclo menstrual em mulheres com e sem SPM;
- Identificar diferenças entre níveis séricos de leptina, grelina e insulina nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual em mulheres com e sem SPM;
- Verificar associações entre os níveis séricos de leptina, grelina e insulina com o consumo alimentar em mulheres com e sem SPM;
- Analisar a relação entre o consumo alimentar e o triptofano em mulheres com e sem SPM;
- Avaliar água corporal total nas diferentes fases do ciclo menstrual em mulheres com e sem SPM;
- Relacionar a retenção hídrica e a progesterona em mulheres com e sem SPM;
- Relacionar a retenção hídrica e o consumo de sódio em mulheres com e sem SPM.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva SMCS, Silva BFC, Farina BV, Spinoza ED, Breda SM. Influência da tensão pré-menstrual no consumo alimentar. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* 2012; 37, 13-21. <http://dx.doi.org/10.4322/nutrire.2012.002>
2. Sadler C, et al. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(3):391–396. doi:10.1089/jwh.2008.1210
3. Bahamondes L, et al. Perspectivas em Síndrome pré-menstrual/Síndrome Disfórica Pré-menstrual. Resultados de Reunião de Grupo de Especialistas da América Latina. *Drugs*, 2007; v. 15, n. 5, p. 263-277.
4. Reed SC, Levin FR, 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.* 2008;54(1):185–193. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.02.018
5. Dye L, Blundell JE. Menstrual cycle and appetite control: implications for weight regulation. *Hum Reprod.* 1997;12:1142-51. doi:10.1093/humrep/12.6.1142
- 6.5. Friedman JM. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):973S–979S. doi:10.3945/ajcn.2008.26788B
7. Halaas JL, et al. Weigh treducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543–546. doi: 10.1126/science.7624777
8. Kojima M, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660. doi:10.1038/45230

9. Tortorella C, et al. Ghrelin, an endogenous ligand for the growth hormone-secretagogue receptor, is expressed in the human adrenal cortex. *Int J Mol Med* 2003; 12: 213–217. doi:10.3892/ijmm.12.2.213
10. Cowley MA, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37: 649–661. doi:10.1016/S0896-6273(03)00063-1
11. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 2007; 8(1):21-34. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x
12. Velloso LA, Schwartz MW. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(12):1455–1465. doi:10.1038/ijo.2011.56
13. Steinberg S, et al. A placebo-controlled study of the effects of L-tryptophan in patients with premenstrual dysphoria. *Adv Exp Med Biol*. 1999;467:85-8. doi:10.1007/978-1-4615-4709-9_11
14. Considine RV, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503
15. Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 Suppl 1:1S-8S. doi:10.1038/oby.2006.275
16. González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J. Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético: factores y mecanismos implicados. *Nutr. Hosp.* 2012; 27(6): 1850-1859. doi: 10.3305/nh.2012.27.6.6099

17. Stamatelopoulos KS, et al. Can premenstrual syndrome affect arterial stiffness or blood pressure? *Atherosclerosis*. 2012;224:170–176. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.037
18. Rosenfeld R, et al. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension*. 2008;51:1225–1230. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107136
19. Huang Y , Zhou R, Wu M, Wang Q, Zhao Y. Premenstrual syndrome is associated with blunted cortisol reactivity to the TSST, *Stress*. 2015; 18:2, 160-168. doi: 10.3109/10253890.2014.999234
20. Klatzkin RR, Lindgren ME, Forneris CA, Girdler SS. Histories of major depression and premenstrual dysphoric disorder: Evidence for phenotypic differences. *Biol Psychol*. 2010;84(2):235–247. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.01.018
21. Klatzkin RR, Bunevicius A, Forneris CA, Girdler SS. Menstrual Mood Disorders are Associated with Blunted Sympathetic Reactivity to Stress. *Journal of psychosomatic research*. 2014; 76. 46-55. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.11.002.
22. Hou L, Huang Y, Zhou R . Premenstrual syndrome is associated with altered cortisol awakening response, *Stress*, 2019 May 6:1-7. doi:10.1080/10253890.2019.1608943
23. Nadal A, Quesada I, Tudurí E, Nogueiras R, Alonso-Magdalena P. Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):536–546. doi: 10.1038/nrendo.2017.51
24. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007;91(4):449–458. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.04.011

25. Obri A, Claret M. The role of epigenetics in hypothalamic energy balance control: implications for obesity. *Cell Stress*. 2019;3(7):208–220. doi:10.15698/cst2019.07.191
26. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual Disorders: An Expert Review, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018; 218(1):68–74. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.045.
27. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Archives of Neurology & Psychiatry* 1931;26:1053-57.
28. Greene R, Dalton K. The premenstrual syndrome. *Br Med J* 1953;1:1007-14.
29. Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause International* 2012;18:48-51. doi:10.1258/mi.2012.012013
30. Pilver CE, Kasl S, Desai R, Levy BR. Health advantage for black women: patterns in premenstrual dysphoric disorder. *Psychol Med*. 2011;41(8):1741–1750. doi:10.1017/S0033291710002321
31. Chocano-Bedoya PO, et al. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2013;177(10):1118–1127. doi:10.1093/aje/kws363
32. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Willett WC, Johnson SR, Manson JE. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(11):1955–1962. doi:10.1089/jwh.2010.2128
33. Hashemi S, et al. Comparison of Metabolic and Hormonal Profiles of Women With and Without Premenstrual Syndrome: A Community Based Cross-Sectional Study. *International journal of endocrinology and metabolism* 2016;14:e28422. doi:10.5812/ijem.28422
34. Perkonig A, Yonkers K, Pfister H, Lieb R, Wittchen H-U. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: The role of traumatic events and

posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65:1314-22. doi:10.4088/jcp.v65n1004

35. Graze KK, Nee J, Endicott J. Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:201-05. doi:10.1111/j.1600-0447.1990.tb06479.x

36. Schmidt PJ, et al. Premenstrual Dysphoric Disorder Symptoms Following Ovarian Suppression: Triggered by Change in Ovarian Steroid Levels But Not Continuous Stable Levels. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):980–989. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16101113

37. Lovick T. SSRIs and the female brain – potential for utilizing steroid-stimulating properties to treat menstrual cycle-linked dysphorias. *Journal of Psychopharmacology* 2013; 27:1180-85. doi:10.1177/0269881113490327

38. Martinez PE, et al. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(4):1093–1102. doi:10.1038/npp.2015.246

39. Bixo M, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)-A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017;80:46-55. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.031.

40. Gracia CR, et al. Allopregnanolone levels before and after selective serotonin reuptake inhibitor treatment of premenstrual symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:403-5. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ad8825

41. Eriksson E. SSRIs probably counteract premenstrual syndrome by inhibiting the serotonin transporter. *J Psychopharmacol* 2014;28:173-4. doi: 10.1177/0269881113512910.

42. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinology* 2002;23:41-100. doi:10.1006/frne.2001.0225
43. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord* 1994;32:37-44. doi:10.1016/0165-0327(94)90059-0
44. Roca C, et al. Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:1876-81. doi:10.1176/appi.ajp.159.11.1876
45. Comasco E, et al. Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(9):4450–4458. doi:10.1002/hbm.22486
46. Baller EB, et al. Abnormalities of dorsolateral prefrontal function in women with premenstrual dysphoric disorder: a multimodal neuroimaging study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(3):305–314. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12030385
47. Bagheri Nikoo G, et al. Effects of systemic and intra-accumbal memantine administration on the impacts of plantar electrical shock in male NMRI mice. *Physiol Pharmacol.* 2014;18:61-71.
48. Halataei BA, et al. Saffron (*Crocus sativus*) Aqueous Extract and its Constituent Crocin Reduces Stress-induced Anorexia in Mice. *Phytother Res.* 2011;25:1833-8. doi:10.1002/ptr.3495
49. Ranjbaran M, Mirzaei P, Lotfi F, Behzadi S, Sahraei H. Reduction of metabolic signs of acute stress in male mice by papaver Rhoaes hydro-alcoholic extract. *Pakistan J Biol Sci.* 2013;16:1016-21. doi:10.3923/pjbs.2013.1016.1021

50. Gollenberg AL, et al. Perceived stress and severity of perimenstrual symptoms: the BioCycle Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(5):959–967. doi:10.1089/jwh.2009.1717
51. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(11):87. doi:10.1007/s11920-015-0628-3
52. Sapolsky RM. Endocrinology of the stress-response. In: Becker JB, Breedlove SM, Crews D, McCarthy MM (eds.). *Behavioral endocrinology*. 2nd ed. (pp 409- 50). Cambridge, MA: MIT Press, 2002.)
53. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*. 2017;16:1057–1072. doi:10.17179/excli2017-480
54. Girdler SS, et al. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biological Psychiatry*. 2001 ;49(9): 788–797. doi: 10.1016/S0006-3223(00)01044-1
55. Roca CA, et al. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88: 3057–3063. doi:10.1210/jc.2002-021570.
56. Rabin DS, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990; 71:1158–1162. doi:10.1210/jcem-71-5- 1158
57. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity, *Stress*, 2017; 20:5, 476-494. doi: [10.1080/10253890.2017.1369523](https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523)

58. Levine AB. Controle neuroendócrino do ciclo ovariano do rato. In: Plant TM, Zeleznik AJ, editores. *Knobil e Fisiologia da Reprodução de Neill*. 4. San Diego (CA): Academic Press; 2015; 1199–1257.
59. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10: 397–409. doi:10.1038/nrn2647
60. Nasihatkon ZS, et al. Inhibitory effect of NMDA receptors in the ventral tegmental area on hormonal and eating behavior responses to stress in rats. *Behav Neurol*. 2014;2014:294149. doi:10.1155/2014/294149
61. Sadeghi B, Sahraei H, Zardoos H, Alibeik H, Sarahian N. Effects of intra-amygdala memantine infusion on metabolic symptoms induced by chronic stress in male NMRI mice. *Koomesh*. 2015, 16(3): 376-383
62. Ghanbari Z, et al. Effect of intermittent feeding on metabolic symptoms of chronic stress in female NMRI mice. *Iranian South Med J*. 2015;18: 982-91. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2017160607>
63. Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol*. 2001;280:G315-8. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G315
64. Barclay G, Turnberg L. Effect of psychological stress on salt and water transport in the human jejunum. *Gastroenterology*. 1987;93:91-7. doi:10.1016/0016-5085(87)90319-2
65. Sladek CD. Antidiuretic Hormone: Synthesis and Release. Supplement 22. *Handbook of Physiology, The Endocrine System, Endocrine Regulation of Water and Electrolyte Balance*. 2011. doi:10.1002/cphy.cp070312

66. Tilbrook A, Turner A, Clarke I. Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: the role of glucocorticoids and sex differences. *Rev Reprod.* 2000;5: 105-13.
67. Bertone-Johnson ER, et al. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Hum Reprod.* 2014; 29(9), 1987–94. doi:10.1093/humrep/deu170
68. Foster R, et al. Premenstrual Syndrome, Inflammatory Status, and Mood States in Soccer Players. *Neuroimmunomodulation.* . 2019; 26, 1-6. doi:10.1210/jc.2007-206367
69. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 20, 31-32, 87-88, 100-104,155-165.
70. O'Brien PM, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health.* 2011;14(1):13–21. doi:10.1007/s00737-010-0201-3
71. Nevatte T, et al. ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health.* 2013;16(4):279–291. doi:10.1007/s00737-013-0346-y
72. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health [Internet].* 2006;9(1):41–9. doi:10.1007/s00737-005-0103-y
73. Borenstein JE, Dean BB, Yonkers K, Endicott J. Using the daily record of severity of problems as a screening instrument for premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1068–75. doi:10.1097/01.AOG.0000259920.73000.3b

74. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(3):203–9. doi:10.1007/s00737-003-0018-4
75. Henz A, et al. Premenstrual Syndrome Diagnosis: A Comparative Study between the Daily Record of Severity of Problems (DRSP) and the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018; 40(1), 20-25. doi:10.1055/s-0037-1608672.
76. Kumari S, Sachdeva A. Patterns and Predictors of Premenstrual Symptoms among Females Working in a Psychiatry Hospital. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:6943852. doi:10.1155/2016/6943852
77. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW., Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *JAMA*. 1999;282(18):1737–1744. doi:10.1001/jama.282.18.1737
78. Fraguas R, et al. The detection of depression in medical setting: A study with PRIME-MD. *J Affect Disord*. 2006;91:11–7. doi:10.1016/j.jad.2005.12.003
79. Green, LJ, O'Brien, PMS, Panay, N, Craig, M., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. *BJOG* 2017; 124: e73– e105. doi:10.1111/1471-0528.14260
80. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;2:CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
81. El-Lithy A, El-Mazny A, Sabbour A, El-Deeb A. Effect of aerobic exercise on premenstrual symptoms, haematological and hormonal parameters in young women, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015; 35:4, 389-392. doi: 10.3109/01443615.2014.960823

82. Sayegh R, et al. The effect of a carbohydrate-rich beverage on mood, appetite, and cognitive function in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;86(4), Part 1:520-28. doi:10.1016/0029-7844(95)00246-n
83. Busse JW, et al. Psychological Intervention for Premenstrual Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom* 2009;78:6-15. doi:10.1159/000162296
84. Halbreich U, et al. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002;100:1219-29. doi:10.1016/s0029-7844(02)02326-8
85. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PMS, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001396. doi:10.1002/14651858.CD001396.pub3.
86. Kornstein SG, Pearlstein TB, Fayyad R, Farfel GM, Gillespie JA. Low-dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:1624-32. doi:10.4088/jcp.v67n1020
87. Yonkers KA, et al. Symptom-Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10):1037–1044. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1472
88. Segebladh B, Borgstrom A, Nyberg S, Bixo M, Sundstrom-Poromaa I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:139.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2009.03.016

89. Di Carlo C, et al. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 2001;75:380-4. doi:10.1016/s0015-0282(00)01707-6
90. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414-21. doi:10.1016/j.contraception.2005.08.021
91. Yonkers KA, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501. doi:10.1097/01.AOG.0000175834.77215.2e
92. Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2002; 7:27-34.
93. Halbreich U, et al. Continuous oral levonorgestrel/ethinyl estradiol for treating premenstrual dysphoric disorder. *Contraception* 2012;85:19-27. doi:10.1016/j.contraception.2011.05.008
94. Freeman EW. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception (Stoneham)* 2012;85:437-45. doi:10.1016/j.contraception.2011.09.010
95. Naheed B, Kuiper JH, Uthman OA, O'Mahony F, O'Brien PM. Non-contraceptive oestrogen-containing preparations for controlling symptoms of premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD010503. doi:10.1002/14651858.CD010503.pub2

96. Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 3:CD003415. doi:10.1002/14651858.CD003415.pub4.
97. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KMK, Jones PW, O'brien PMS. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004;111:585-93. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00135.x
98. Verkaik S, Kamperman AM, Van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 217(2):150-166. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.028
99. Ozgoli G, Selselei EA, Mojab F, Majd HA. A randomized, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba L. in treatment of premenstrual syndrome. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)* 2009;15:845-51. doi:10.1089/acm.2008.0493
100. Canning S, Waterman M, Orsi N, Ayres J, Simpson N, Dye L. The efficacy of Hypericum perforatum (St John's wort) for the treatment of premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs* 2010;24:207-25. doi:10.2165/11530120-000000000-00000
101. Shobeiri F, Araste FE, Ebrahimi R, Jenabi E, Nazari M. Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(1):100–105. doi:10.5468/ogs.2017.60.1.100

102. Cross GB, Marley J, Miles H, Willson K. Changes in nutrient intake during the menstrual cycle of overweight women with premenstrual syndrome, *British Journal of Nutrition* 2001; 85(4): 475–482. doi:10.1079/bjn2000283
103. Wurtman JJ, et al. Effect of nutrient intake on premenstrual depression. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161 (5): 1228-1234. doi:10.1016/0002-9378(89)90671-6
104. Yen JY, et al. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*; 2010 Sep. 35(8): 1203-12. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.02.006
105. Tucci, SA, et al. Influencia del síndrome premenstrual y el uso de anticonceptivos orales en la selección de alimentos durante las fases folicular y lútea del ciclo menstrual / Influence of premenstrual syndrome and oral contraceptive use on food selection during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Endocrinol Nutr* 2009, 56(4): 170-175. doi: 10.1016/S1575-0922(09)70981-7
106. Cheikh Ismail LI, et al. Energy and Nutrient Intakes during Different Phases of the Menstrual Cycle in Females in the United Arab Emirates. *Ann Nutr Metab* 2009;54:124-128. doi:10.1159/000209395
107. Martini MC et al. Effect of the menstrual cycle on energy and nutrient intake. *Am J Clin Nutr* 1994 60: 6 895-9. doi:10.1093/ajcn/60.6.895
108. Trout KK, et al. Insulin sensitivity, food intake, and cravings with premenstrual syndrome: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(4):657–665. doi:10.1089/jwh.2007.0594
109. Gold EB, et al. Diet and lifestyle factors associated with premenstrual symptoms in a racially diverse community sample: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Womens Health (Larchmt)*; 2007; 16(5): 641-56. doi:10.1089/jwh.2006.0202

110. Bryant M, Truesdale KP, Dye L. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *Br J Nutr*; 2006; 96(5): 888-94. doi:10.1017/BJN20061931
111. Weltens N, Zhao D, Oudenhove L. Where is the comfort in comfort foods? Mechanisms linking fat signaling, reward, and emotion. *Neurogastroenterol. Motil* 2014; 26: 303-315. doi:10.1111/nmo.12309
112. Cawley EI, et al. Dopamine and light: dissecting effects on mood and motivational states in women with subsyndromal seasonal affective disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(6):388–397. doi:10.1503/jpn.120181
113. Davis C. From Passive Overeating to “Food Addiction”: a Spectrum of Compulsion and Severity. *ISRN Obes*. 2013; 2013: ID 435027, 20 doi:10.1155/2013/435027.
114. Sharma S, Fulton S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2013; 37: 382–389. doi:10.1038/ijo.2012.48
115. Singh M. Mood, food, and obesity. *Front Psychol*. 2014;5:925. doi:10.3389/fpsyg.2014.00925
116. Tommaselli GA, et al. Serum leptin levels in patients with premenstrual syndrome treated with GnRH analogues alone and in association with tibolone. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2003; 59(6): 716-22. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01911.x
117. Akturk M, et al. Circulating insulin and leptin in women with and without premenstrual dysphoric disorder in the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol*; 2013 May. 29(5): 465-9. doi:10.3109/09513590.2013.769512

118. Anim-Nyame N, et al. Plasma leptin concentrations are increased in women with premenstrual syndrome. *Hum Reprod*; 2000; 15(11): 2329-32. doi:10.1093/humrep/15.11.2329
119. B.S. Unlu, G. Koken, F. Celik, N. Mert, Y. Yildiz, B. Koca, M. Yilmazer In contrast to leptin, serum concentrations of ghrelin are not related to premenstrual syndrome *Eur Rev Med Pharmacol Sci Year*: 2014;18(20):3010-5.
120. Barash IA, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system, *Endocrinology*, 1996;137: 3144–3147. doi:10.1210/endo.137.7.8770941 ,
121. Chou SH, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(16):6585-90. doi:10.1073/pnas.1015674108
122. Steinberger J, et al. Relation of Leptin to Insulin Resistance Syndrome in Children *Obesity Research*, 11: 1124-1130. doi:10.1038/oby.2003.153
123. Pilcová R, Sulcová J, Colina M, Bláha P, Lisá L. Leptin Levels in Obese Children: Effects of Gender, Weight Reduction and Androgens. *Physiol Res*. 2003; 52: 53-60.
124. Zurita-Cruz JN et al, Association of leptin with cardiometabolic factors in schoolchildren and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Gac Med Mex*. 2018;154(2):202-208. doi: 10.24875/GMM.18002952.
125. D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab*. 2017;6(9):1052-1065. doi:10.1016/j.molmet.2017.04.011
126. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes* 2006;55:S145–54. doi:10.2337/db06-s018

127. Raucci R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine* 2013; 61: 1–14
doi:10.1016/j.cyto.2012.08.036
128. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.* 2013;7(2):207–222.
doi:10.1007/s11684-013-0263-5
129. He Z, et al. Shp2 controls female body weight and energy balance by integrating leptin and estrogen signals. *Mol Cell Biol.* 2012;32(10):1867–1878. doi:10.1128/MCB.06712-11
130. Sarker MR, Franks S, Caffrey J. Direction of post-prandial ghrelin response associated with cortisol response, perceived stress and anxiety, and self-reported coping and hunger in obese women. *Behav Brain Res.* 2013, 15;257:197-200. doi:10.1016/j.bbr.2013.09.046
131. Ellis AC, Chandler-Laney P, Casazza K, Goree LL, Gower BA. Effects of habitual diet on ethnic differences in serum total ghrelin. *Endocrine.* 2012;42(2):359–365.
doi:10.1007/s12020-012-9667-2
132. Jakubowicz D, et al. Meal timing and composition influence ghrelin levels, appetite scores and weight loss maintenance in overweight and obese adults. *Esteróides.* 2012 Mar 10; 77 (4):323-31. doi:10.1016/j.steroids.2011.12.006
133. Wuorinen CE, Borer KT. Circadian and ultradian components of hunger in human non-homeostatic meal-to-meal eating. *Physiol Behav* 2013; 2:122:8-16. doi:10.1016/j.physbeh.2013.08.001
134. Sakata I, et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002; 23: 531-536. doi:10.1016/s0196-9781(01)00633-7

135. Zarei S, Mosalanejad L, Ghobadifar MA. Blood glucose levels, insulin concentrations, and insulin resistance in healthy women and women with premenstrual syndrome: a comparative study [published correction appears in Clin Exp Reprod Med. 2013;40(2):76–82. doi:10.5653/cerm.2013.40.2.76
136. Grossi M, Ritter Mazzini M C, Pinheiro Malheiros S V, Regulação nutricional e neuroendócrina da serotonina podem influenciar a síndrome pré menstrual.. *Perspectivas Médicas* 2013;2443-50. . doi: 10.6006
137. Fernstrom JD. Dietary amino acids and brain function. *J Am Diet Assoc* 1994;94:71-7. doi:10.1016/0002-8223(94)92045-1
138. Teff KL, Young SN, Marchand L, Botez MI. Acute effect of protein or carbohydrate breakfasts on human cerebrospinal fluid monoamine precursor and metabolite levels. *Journal of Neurochemistry* 1989; 52: 235-241. doi:10.1111/j.1471-4159.1989.tb10922.x
139. Pulido JME, Salazar MA. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Arch Med Res.* 1999;30:19. doi:10.1016/S0188-0128(98)00008-6
140. Bond AJ, Wingrove J, Critchlow DG. Tryptophan depletion increases aggression in women during the premenstrual phase.. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(4):477-80. doi:10.1007/s002130100795
141. Strasser, B., Gostner, J. M., & Fuchs, D. Mood, food, and cognition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2016;19(1), 55–61. doi:10.1097/mco.0000000000000237
142. Jeroen A. J. et al. Memory function in women with premenstrual complaints and the effect of serotonergic stimulation by acute administration of an alpha-lactalbumin

protein. *Journal of Psychopharmacology* .2005;19(4):375-384.
doi:10.1177/0269881105053288

143. Paschoal e Fonseca (2007); Paschoal V, Fonseca ABPBL. Tensão pré menstrual. In: Silva e Mura. *Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia..* São Paulo: Roca, 2007.

144. Tacani PM, Ribeiro Dde O, Barros Guimarães BE, Machado AF, Tacani RE. Characterization of symptoms and edema distribution in premenstrual syndrome. *Int J Womens Health*. 2015;7:297-303. doi:10.2147/IJWH.S74251

145. Nogueira CW, Silva JLP. Prevalence of symptoms in premenstrual syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22:347–351. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032000000600005>.

146. Ferreira JJ, et al. Drenagem linfática manual nos sintomas da síndrome pré-menstrual: estudo piloto. *Fisioterapia e Pesquisa*, 2010; 17(1): 75-80. <https://dx.doi.org/10.1590/S1809-29502010000100014>

147. Stachenfeld NS, Keefe DL, Palter SF. Estrogen and progesterone effects on transcapillary fluid dynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281:R1319–R1329. doi:10.1152/ajpregu.2001.281.4.R1319

148. Chapman AB, et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol*. 1997;273:F777–F782. doi:10.1152/ajprenal.1997.273.5.F777

149. Szmuiłowicz ED, et al. Relationship between Aldosterone and Progesterone in the Human Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab* . 2006 ; 91 : 3981-3987. doi:10.1210/jc.2006-1154

150. Adler GK, MooreTJ, Hollenberg NK, Williams GH. Changes in adrenal responsiveness and potassium balance with shifts in sodium intake. *Endocr Res* 1987;13:419–445
151. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983; 24(4): 385-396. doi.org/10.2307/2136404

7. ARTIGO – Leptin, ghrelin and insulin levels, food intake and total body water in Premenstrual Syndrome: a case-control

Running Title: Leptin and ghrelin levels in Premenstrual Syndrome.

Carin Weirich Gallon^{1,2}, Charles Francisco Ferreira¹, Aline Henz¹, Carolina Leão Oderich¹, Maiara Conzatti¹, Juliana Ritondale Sodré de Castro¹, Matheus Parmegiani Jahn², Keoma da Silva ², Maria Celeste Osório Wender¹.

¹Postgraduate Program in Health Sciences: Gynaecology and Obstetrics (PPGGO). Menopause Research Group. Department of Gynaecology and Obstetrics. Clinical Hospital of Porto Alegre (HCPA). School of Medicine (FAMED). Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre/RS, Brazil.

²University of Caxias do Sul (UCS). Caxias do Sul/RS, Brazil.

Corresponding author: Maria Celeste Osório Wender, MD. PhD. Programa de Pós-Gradua o em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350 – Largo Eduardo Faraco. Servi o de Ginecologia e Obstetrícia. CEP. 90035-903. Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: +55 (051) 3359-8117, e-mail: mceleste@ufrgs.br.

Highlights

- PMS women had higher calorie and carbohydrate intake in the menstrual luteal phase.
- These changes were not observed in women without PMS.
- The analyses suggest different patterns of ghrelin energy homeostasis in PMS women.
- Bioelectrical impedance analysis revealed that women with PMS presented higher total body water in LP, when compared to FP.
- No effect was observed on total body water levels in women without PMS.

Abstract

Objectives: Hormonal changes and intense symptoms during the menstrual cycle (MC), from ovulation, can characterize Premenstrual Syndrome (PMS). In addition to the factors described in the etiopathogenesis of PMS (hormonal, nutritional, psychosocial/affective), the occurrence of water retention and changes in habits has been investigated. Thus, the objective of this study was to evaluate the relationship between food intake and serum levels of leptin, ghrelin and fluid retention in the luteal (LP) and follicular (FP) phases of the MC in women with and without PMS.

Methods: Case-control study with healthy women aged 20-45 years with regular menstrual cycles (24-35 days) with and without PMS. Women with depressive symptoms (measured by PRIME-MD), using continuous hormonal contraception, using diuretics or anti-inflammatory drugs, and with a body mass index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$ were excluded. After signing the Free and Informed Consent Form, the Daily Record of Severity of Problems (DRSP) was filled out for two months (PMS diagnosis), and a nutritional assessment was carried out for twelve food intake records (3 days in the LP and 3 days in the FP, for two menstrual cycles) to quantify food intake (Software Nutwin®, version 1.6 and Brazilian Table of Food Composition). Anthropometric and bioelectric impedance data were evaluated during LP and FP. Blood samples were collected. Statistical analyses were performed in the SPSS software version 18.0 and the significance level was set at 5% for all analyses. Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number 2014-0273).

Results: Of the 69 women analyzed, 35 presented PMS and 34 did not present PMS. For women with PMS, calorie and carbohydrate intake was higher during LP than in FP ($p=0.004$ and $p=0.003$, respectively), whereas these changes were not observed in women without PMS ($p>0.05$). There were interactions between the groups (with and without PMS) and the MC phases (LP and FP) for the intake of calories ($p=0.028$) and carbohydrates ($p=0.001$) as well as for total body water (L) and total body water ($p = 0.024$ and $p = 0.021$, respectively). There was a marginal negative relationship between the levels of ghrelin and calorie intake in FP ($rS=-0.314$, $p=0.066$) in the PMS group and a negative relationship between the levels of ghrelin and leptin in LP ($rS=-0.490$, $p=0.004$) in the group without PMS.

Conclusions: These results indicate a higher calorie and carbohydrate intake as well as fluid retention during LP in women with PMS, in addition to suggesting different patterns of regulation of energy homeostasis for ghrelin and leptin and changes in osmoregulation in women with PMS.

Keywords: Food intake; Leptin; Ghrelin; Insulin; Premenstrual syndrome; Edema.

1. Introduction

The menstrual cycle (MC) is characterized by monthly rhythmic changes in female hormone secretion and physical (e.g. mass gain, fluid retention) and emotional (e.g. depression, irritability, lethargy, hypersomnia) symptoms that occur at different intensities for each woman (Saeedian, 2015). When symptoms are mild to moderate, they tend to start a few days before the menstrual flow and have less impact on daily life. However, when the symptoms are severe, they often occur from ovulation, lasting about 14 days (Sadler et al., 2010). These changes may characterize Premenstrual Syndrome (PMS). Some studies have shown that 20 to 40% of women suffer from PMS and, of these, 3 to 8% have the most severe symptoms (characterizing the Premenstrual Dysphoric Disorder – PMDD). In addition, the prevalence of PMS and PMDD is known to be higher in Latin American countries (e.g. Brazil, Mexico) than in European countries (Bahamondes et al., 2007).

Although the etiology of PMS is not yet fully known, studies point to an interaction between hormonal, genetic, neural, psychosocial and dietary factors. In this perspective, PMS is more prevalent in white woman, similarly to other psychiatric illnesses (Pilver et al., 2011). High intake of thiamine, riboflavin, non-heme iron and zinc may be protective for these symptoms, and excess potassium consumption is indicated as a possible aggravating factor (Chocano-Bedoya, 2013). Adiposity and metabolic syndrome also increase the risk of PMS, particularly in women with a body mass index (BMI) greater than 27.5kg/m^2 (Bertone-Johnson et al., 2010; Hashemi et al., 2016). Other factors associated with PMS development include sexual abuse or early trauma (Bertone-Johnson et al., 2010). The prevalence of comorbidities such as depressive and/or anxiety disorders in women with PMS is high (Panahi and Faramarzi, 2016).

In humans, PMS symptoms may be caused by depletion of the serotonin precursor amino acid (tryptophan) or by the administration of a serotonin receptor antagonist (Eriksson et al., 2016). Under appropriate hormonal conditions, differences in emotional circuits may lead women with PMS to have difficulty exercising proper control, unlike women without PMS (Comasco et al., 2014), producing different expressions of emotional symptoms, impulsivity and impairing daily activities (Baller et al., 2013). Serotonergic hypofunction is known to underlie some of the

emotional symptoms experienced by women with PMS complaints. The serotonin precursor (L-tryptophan) acts specifically on serotonergic neurons, since the synthesis of this neurotransmitter increases after carbohydrate ingestion. Thus, women with PMS may exaggerate their intake of this macronutrient in an attempt to improve their dysphoric mood (Strasser et al., 2016).

Furthermore, hormonal changes during the MC induce changes in caloric intake and the type of food consumed (Reed et al., 2008). Despite the use of different methods, most human studies agree that carbohydrate and calorie intake, candy cravings, and body mass increase occur during the LP of the MC (Reed et al., 2008), which may be linked to energy homeostasis regulating hormones (e.g. leptin, ghrelin) (Friedman, 2009). Leptin is a mediator of long-term energy regulation, balancing and suppressing food intake and thus inducing loss of body mass (Klok et al., 2007). Ghrelin, on the other hand, is a fast-acting hormone, apparently playing a role at the beginning of a meal (Cui et al., 2017).

For these reasons, this study aimed to evaluate changes in food consumption, total body water, serum leptin and ghrelin levels in the FP and LP of the MC in reproductive-age women with and without PMS. These assessments may provide insights into how hormonal fluctuation during the MC can affect the eating behavior of women with PMS.

2. Methods

2.1. Design and Participants

It is a case-control study involving women with and without PMS (1:1 proportion). Participants were recruited from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA - Clinical Hospital of Porto Alegre) Gynaecology Service and through online/newspaper advertisement in the period between February 2015 and August 2017. All participants gave their informed consent prior to participation, and all information about participants was kept strictly confidential. This research did not involve physical, moral or psychological harm to the participants.

The inclusion criteria for this study were healthy reproductive-age women (20–45 years) with regular menstrual cycles (24–35 days) and PMS complaints. Women with established menopause, who were on any hormonal contraception (oral, implant, injection of levonogestrel intrauterine device), using selective serotonin reuptake inhibitors or anti-inflammatory drugs, diagnosed with major depression, with a body mass index higher than 30kg/m², or those who have undergone bariatric surgery were excluded.

The women included were evaluated in terms of weight, height and BMI, and they all answered the Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) questionnaire (Mood module). In the cases of positive screening for depression, the diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) questionnaire was applied to establish the diagnosis. Depressive women were excluded from the study and referred for psychiatric care.

Women were screened using the self-reported Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST), and those with mild or without PMS were included in the without PMS symptoms group. On the other hand, those PSST positive for PMS prospectively filled out the Daily Record of Severity of Problems (DRSP) for two consecutive menstrual cycles. Received a tutorial to explain how to complete the instrument.

.

All of them responded to the dietary record for two cycles in the luteal and follicular phases to later return and collect blood samples, a new anthropometric evaluation and bioimpedance in the follicular and luteal phases of the MC.

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments (i.e. the 2013 revision) (WMA, 2013). Prior to any data collection, ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of HCPA, Porto Alegre/RS, Brazil (Ref. No. 2014-0273).

2.2. Measures

The PRIME-MD questionnaire is a valid instrument for making the differential diagnosis between PMS and depression, especially the first part in which the Mood module is developed, where questions considering nine characteristic symptoms of Major Depressive Disorder are applied. It was validated to Portuguese by Fráguas Jr. et al. (2006).

The Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST): developed by Steiner et al. (2003). It was used for screening women with no–mild or moderate–severe PMS symptoms according to DSM-IV. For moderate–severe PMS symptoms they had to have: 1) at least one of the first four items of the fourteen symptoms; 2) four or more items of the fourteen items; 3) at least one of the five items assessing functional impairments that were classified as from a moderate to severe level, with a score of three or four. It is an easy to apply and quick tool, but should be considered as a screening tool, since, according to the study, the PSST underreported the diagnosis of PMS and overestimate the diagnosis of PMDD. The authors recommend that positive cases of PMS/PMDD diagnosed by PSST be evaluated using the Daily Record of Severity of Problems (DRSP).

The Daily Record of Severity of Problems (DRSP): developed by Endicott et al. (2006), this questionnaire is based on criteria suggested by the DSM-IV working group. DRSP is considered by many to be the best tool for the diagnosis of PMS. Its main focus is on psychological symptoms, with less attention to the physical symptoms. Application of DRSP for a diagnosis of PMS based on its current guidelines requires daily symptom tracking for, at least, two months. It was validated to Portuguese by Henz et al. (2018).

The evaluation of food intake in the volunteers was performed by applying twelve dietary records, three days in FP and three days in LP, for two menstrual cycles. Women were properly instructed on how to fill out the food records and received a tutorial to make it easier to understand. Besides calories, the analysed macronutrients were: carbohydrates, proteins and lipids. The consumption of calcium, sodium and tryptophan was also analysed. Dietary records were calculated using the Nutwin® Software, which uses the Brazilian Food Composition Table (2011) as a reference. The evaluators of the food records were blinded to the group.

After 60 days, with the DRSP and the food record completed, anthropometric evaluation of the women was performed, which involved the measurement of their weight (body mass in kilograms) and height (in meters). To measure body weight, the volunteers should be barefoot, wearing a lightweight (surgical) robe in the orthostatic position, in the Frankfurt plane, and reading in kilograms. The FILIZOLA® mechanical anthropometric scale with coupled stadiometer will be used to verify height. These measurements were used to calculate the body mass index (in kg/m^2). For classifying the nutritional status of the women, based on their BMI, the World Health Organization (WHO, 2000) criteria were adopted.

Bioelectrical impedance analysis was performed to estimate total body water, in the luteal and follicular phases of the MC. In order to obtain good accuracy in the test, we were advised to follow the pre-test care, according to the manufacturer of BIA-Biodynamics, model 450®. The results of fat percentage or lean mass were not used in the present study.

Blood collection for serum levels of leptin, ghrelin (active form), insulin and progesterone was performed every morning. The volunteers were instructed to fast for 12 hours to assess baseline serum levels. Collections were performed by venepuncture using BD vacutainer®. For ghrelin and leptin, ten millilitres of blood were collected and packed in EDTA anticoagulant tubes. These tubes were immediately centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes (Evlab®, EV:025 centrifuge). In the case of ghrelin, prior to centrifugation, a sufficient protease inhibitor (PEFEABLOC®) was added to a final concentration of 1mg/mL and all samples were acidified with HCl to a final concentration of 0.05 N because active ghrelin is extremely unstable. The obtained plasma was stored in freezer at -80°C until the time of analysis. Analyses of the women's plasma were performed using the Active Human Ghrelin ELISA kit (Millipore®-EZGRA-88k St. Charles, Missouri, USA) and Human Leptin (Millipore®-EXHL-80SK St. Charles, Missouri, USA). The analysis was performed according to the manufacturer's instructions. Results were read on the Anthos Zenit 200rt-Biochrom® ELISA reader. All samples were analysed in duplicate. The results considered were the average of duplicates.

2.3. Procedures

All participants were evaluated in both LP (within one week before menstruation as predicted by the last menstruation cycle) and FP (within one week after the end of menstruation and before ovulating). Women were instructed not to eat or drink for 12 hours prior to coming to the laboratory. Anthropometric evaluation and blood collection were performed in FP and LP, which was confirmed by the progesterone levels (data not shown). Blood was obtained to assess the progesterone, insulin, ghrelin and leptin levels.

2.4. Data analysis

SPSS version 18.0 was used for data processing, double database entry, and review (SPSS Inc., Chicago, IL).

Normally-distributed quantitative data, according to the Shapiro-Wilk test, were expressed as mean \pm standard deviation (\pm SD) or mean \pm standard error of mean (\pm SEM), and non-normally-distributed quantitative data were expressed by median and interquartile range (percentiles 25th–75th, P25–P75). Categorical variables were described as absolute (n) and relative (n%) frequencies.

Student's t-test for independent samples was used to compare the means between groups. For non-normally distributed data, the Mann-Whitney test was used to perform comparisons. Proportions between categories were compared with the Chi-Square test with standardized adjusted residuals. A generalized estimating equation (GEE) model with Bonferroni correction was used to simultaneously assess the group (with or without PMS) and the MC phase (FP and LP) of total body water, carbohydrate and calorie consumption between and within groups (in different time measurements according to group).

Spearman's correlation was carried out among groups (with or without PMS), MC phase (FP and LP), calorie intake, leptin and ghrelin levels.

The level of significance was set at $p \leq 0.05$ for all analyses.

2.5. Sample size

Winpepi® version 11.43 was used to calculate the sample size. It was estimated that a sample of 70 subjects, 35 in each group, would be needed to detect a difference of 4.5 units in leptin levels (with PMS: LP=18.2ng/L, FP=14.7ng/L; without PMS: LP=11.3ng/L, FP=7.8ng/L) with 90% power, $\alpha=0.05$ and the addition of 5% of eventual losses (according to Anim-Nyame et al., 2000).

3. Results

Overall, 177 women signed up to participate in the study. Forty-eight women (41.0%) were excluded. A total of 69 (59.0%) women were considered eligible due to category recruitment and thus, answered the PSST questionnaire. Of those, 34 (49.3%) women were negative for PMS by the PSST (without PMS group), and 35 (50.7%) were PMS positive in the PSST screening. These 35 women filled in the DRSP during 2 menstrual cycles, which confirmed the PMS (with PMS group) (Figure 1). The Portuguese version of the DRSP was applied, and all items were significantly higher in the LP when compared to FP (LP \geq 30%), proving the sensitivity of this questionnaire for this purpose (data not shown, for review – Henz et al. 2018).

The baseline characteristics of these women are shown in Table 1. There were no differences in age, BMI, ethnicity, parity or educational level between women with or without PMS.

Macro and micronutrients, insulin and body water comparisons between PF and LP in women with and without PMS are displayed in Table 2. Both carbohydrates and total calorie consumption were increased in LP, when compared to FP, in women with PMS ($p=0.003$ and $p=0.004$, respectively).

Additionally, bioelectrical impedance analysis revealed that women with PMS presented higher total body water ($p=0.021$) and total body water (L) ($p=0.002$) in LP, when compared to FP. The same was not true among women without PMS ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the insulin levels between the groups and the phases of the MC.

GEE analyses were conducted considering the PMS groups (with or without PMS), the MC phase (LP and FP), or interactions (Table 3). Although total calorie and carbohydrate consumption were increased in LP in relation to FP ($p=0.013$ and $p=0.028$, respectively), an interaction was observed

in both analysis ($p=0.028$ and $p=0.001$, respectively), since women with PMS increased the consumption of both during LP in relation to FP. The same interaction effect was observed in total body water and total body water (L) ($p=0.024$ and $p=0.021$), since women with PMS displayed higher levels during LP in relation to FP. These interactions were not observed in women without PMS.

Spearman's correlations among variables are presented in Table 4. There was a marginal indirect correlation between ghrelin levels and calorie consumption during FP ($r_s=-0.314$, $p=0.066$) in women with PMS. Additionally, women without PMS showed an inverse relationship between ghrelin and leptin levels during LP ($r_s=-0.490$, $p=0.004$), which was not presented by the group of women with PMS ($r_s=-0.269$, $p=0.118$).

4. Discussion

We have shown that although total calorie and carbohydrate consumption increased in LP in relation to FP, an interaction between MC and groups was observed in both analyses, since women with PMS displayed higher levels of both variables during LP in relation to FP. Additionally, women with PMS also displayed higher levels of total body water and total body water (L) during LP in relation to FP. On the other hand, these interactions were not observed in women without PMS. A marginal indirect correlation was found between ghrelin levels and calorie consumption during LP in women with PMS, and women without PMS showed an inverse relationship between ghrelin and leptin levels during LP, which was not presented by the group of women with PMS.

Although the increase of CA during LP in women with PMS has already been explored in previous studies, its relationship with appetite regulating hormones is not yet established. In the sample studied, the main characteristic differentiating women with PMS from women without PMS was anxiety and tension. Moreover, we found that for women with PMS the intake of calories and carbohydrates was higher during LP than in FP, whereas these changes were not observed in women without PMS. Regarding anxiety and tension, a characteristic that differentiated the groups studied, our findings support the results of another study in which affective symptoms

(mood swings, anxiety/tension, irritability, feeling of lack of control) were the most severe symptoms, and had the greatest mean difference between the groups with PMS and without PMS (Freeman et al., 2011).

Increased carbohydrate and calorie intake depends on the diagnosis of PMS and the MC phase, with LP being the phase in which this increase was shown. These interactions indicate that women with PMS increased their intake in LP, which was not observed in the group of women without PMS. In another study, nutritional analysis of the diet diaries of women with PMS showed an increase in total energy and all macronutrients in LP when compared to nutrient intake in FP (Cross et al., 2001). These results provide additional evidence to support the very limited number of previous studies that show that there is a group of women with PMS who increase their nutrient intake during LP. This could be a contributing factor for some women with difficulties in adhering to the suggested diet modification that should be considered when advising women in the LP, seeking nutritional strategies for this period of the MC, since food is a natural reward and food intake is a complex process. Reward and gratification associated with food consumption leads to dopamine production, which in turn activates reward and pleasure centers in the brain. An individual will repeatedly eat a particular food to experience this positive feeling of gratification. This type of repetitive behavior of food intake leads to the activation of brain reward pathways that eventually overrides other signals of satiety and hunger. Emotional eating and altered mood can also lead to altered food choice. Research findings from human and animal studies support a two-way link between these three concepts (mood, food, and obesity) (Singh, 2014). Research findings suggest that psychological and appetite symptoms in PMS are related to tryptophan levels, and the magnitude of the symptoms is related to decreased serum concentration of this amino acid. Serotonin is one of the CNS neurotransmitters synthesized from the essential amino acid tryptophan (Mazzini and Grossi, 2013). As in men, decreased serotonin neurotransmission increases female aggressiveness, which is also described as a PMS symptom (Schmitt et al., 2005).

In relation to increased carbohydrate intake, there is evidence that carbohydrate intervention significantly reduces self-reported depression, anger, confusion, and carbohydrate craving 90-

180 minutes after intake. The results suggest that the psychological and appetitive symptoms of PMS can be relieved after consuming a specially-formulated, carbohydrate-rich beverage known to increase serum tryptophan levels (Sayegh et al., 1995). Food reward sensitivity may influence individual susceptibility to an environment replete with highly palatable foods of minimal nutritional value. These foods contain combinations of added sugar, fat, and/or salt that may enhance their motivational salience (Nansel et al., 2016). It is known that 100% of ingested carbohydrate is converted into glucose and that the ventromedial hypothalamus plays a major role in food intake, containing glucosensing neurons which are triggered depending on the level of extracellular glucose. Information on changes in glucose levels detected by glucosensing neurons in the hypothalamus is transmitted to the sympathetic nervous system in order to maintain blood glucose levels (Shimazu and Minokoshi, 2017). The ventromedial hypothalamus also expresses several receptors of diet-related peptides (Parker and Bloom, 2012), which are divided into two groups based on their effects on eating behavior: anorexic peptides (e.g. insulin, leptin) (Cassaglia et al., 2011) and orexigenic peptides (e.g. orexin, ghrelin, Neuropeptide Y) (Iigaya et al., 2017). However, it is not clear whether these peptides function via receptors in the ventromedial hypothalamus.

Regarding the appetite regulating hormones evaluated in this study, the results showed a marginal negative correlation between ghrelin levels and calorie intake during FP in women with PMS, which did not occur in the group of women without PMS. However, in relation to the mechanisms of action of ghrelin, it is known that ghrelin levels increase when fasting and that it stimulates appetite to compensate for the decrease in nutritional intake. Mice models confirm that ghrelin increases food intake as an immediate and short-term effect, acting on the arcuate nucleus of the hypothalamus and stimulating appetite (Kojima et al., 2005). In this study, this mechanism did not yield such response in women with PMS, which may suggest that ghrelin action is out of balance in these women, because the homeostasis of body energy is closely linked to reproductive function through many hormones, adipokines, cytokines and growth factors acting on the nervous system and ovaries (Goldsammler et al., 2018).

An inverse relationship between the levels of ghrelin and leptin in FP was observed for the without PMS group. However, the same was not true for the group with PMS. These data allow inferring that the mechanisms of action of these hormones do not follow the same pattern in women with PMS symptoms. The anorexigenic hormone leptin and the orexigenic hormone ghrelin are crucial for metabolic regulation and energy homeostasis (Cui et al., 2017). Leptin and ghrelin have emerged as important players in the neuroendocrine control of energy homeostasis. These hormones communicate information to the central nervous system about the current levels of energy reserves and nutritional status (Cui et al., 2017). As for leptin, increased fat deposits (positive energy balance) increases the production of this hormone and its circulating levels, which usually trigger responses aimed at reducing food intake and promoting energy expenditure (Dodd et al., 2014). Conversely, a fall in circulating levels of leptin (negative energy balance, such as during calorie restriction and/or excessive exercise) triggers a strong motivation to eat and conserve energy (Cui et al., 2017). When nutrient availability is low, ghrelin levels increase, and after eating a meal, ghrelin levels decrease (Seoane et al., 2007). These findings are consistent with the idea that ghrelin is metabolically more active during negative energy balance than during positive energy balance (Zigman et al., 2016).

Decoding the mechanisms underlying selective resistance to metabolic hormones may enhance our understanding of diseases that are commonly associated with obesity and increased consumption in women with PMS in LP (Cui et al., 2017). Understanding these mechanisms also enables the identification of modified patterns in the mechanisms of action of these hormones in women with PMS symptoms. At the ovarian level, for example, supraphysiological levels of leptin inhibit androstenedione and progesterone production (Goldsammler et al., 2018). The female reproductive physiology is a complex interaction between neuroendocrine and endocrine signaling affecting the hypothalamus, the pituitary gland and the ovaries. At the level of the hypothalamus, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulses activate the pituitary release of the two gonadotropins, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). FSH and LH in turn act on the ovaries to stimulate follicular growth and result in the production of estradiol and progesterone (Goldsammler et al., 2018). Studies on the effect of ghrelin on ovarian

steroidogenesis have shown mixed results. Animal models suggest that ghrelin could induce estradiol and/or progesterone production, or could inhibit estradiol release by inhibiting aromatase enzyme expression (Rak-Mardyla, 2013).

Another explanation for this change could be related to the inflammatory process. There is a growing interest in determining whether chronic inflammation contributes to PMS. The immune system plays an important role in many aspects of the female reproductive function, including ovulation, implantation and endometrial repair (Evans e Salamonsen, 2012). In premenopausal women, levels of inflammatory factors, including C-reactive protein (CRP), interleukin (IL) -6, IL-1b and tumor necrosis factor- α , increased after ovulation and are higher during menstruation (Berbic et al., 2014). Despite the important influence of cytokines during the reproductive cycle, there have been few studies evaluating the possible actions of cytokines during PMS. Bertone-Johnson et al. (2014) demonstrated that inflammatory markers were increased in women with PMS, especially in those with exacerbated symptoms. Corroborating this finding, PMS also influences the inflammatory condition related to mood states and stress hormones (Foster et al., 2019). Given that leptin regulates body weight, impaired leptin synthesis, signaling or sensitivity could lead to disturbances in energy homeostasis and body composition in women with PMS, since inflammation is present in women diagnosed with PMS, as well as in obesity. Various inflammatory cytokines are known to induce oxidative stress; while leptin resistance in obesity has been suggested to be initiated by activation of the inflammatory signaling (León-Cabrera et al., 2013). Another study determined that high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was positively associated with the symptoms of mood swings, abdominal cramps, and other physical PMS symptoms (Gold et al., 2016).

As fluid retention was observed in the LP of women with PMS, it should be noted that the maintenance of fluid homeostasis is dependent on the excretion of fluids and the concentration of electrolytes that generate osmotic pressure. This process of passive regulation of osmotic pressure is known as osmoregulation, which can be modulated by hormones such as the antidiuretic hormone (ADH), aldosterone and angiotensin II (Roumelioti et al, 2018). Fluid retention during the menstrual period can have different etiologies. It can occur due to an

endocrine disorder when there are variations in estrogen and progesterone levels. Aldosterone levels are known to increase during the LP of the MC, a period characterized by increased production of progesterone and estradiol (Szmuiłowicz et al., 2006). In addition, the presence of peripheral arterial vasodilation during the LP could also contribute to the genesis of this fluid retention (Rosenfeld et al, 2008), being, at least in part, a compensatory response to the vasodilator effect of estrogen, and the natriuretic action of progesterone (Szmuiłowicz et al., 2006). Despite these findings, our study has a few limitations. Many women were excluded from the analyses because they failed to correctly fill out the DRSP. This highlights the difficulty in applying the DRSP in clinical practice and research. In addition, the assessment of dietary intake by food records (self-reported intake) may include inaccuracies in the macro and micronutrient analysis.

5. Conclusion

The results of this study show higher calorie and carbohydrate intake during the LP in women with PMS. Appetite changes during PMS are known to be related to tryptophan levels, an amino acid involved in the synthesis of serotonin, which regulates mood and appetite. Its synthesis increases after ingestion of carbohydrates; and women with PMS, possibly in an attempt to improve their mood, exceed in the consumption of this nutrient. Assessment of ghrelin and leptin levels in the groups of women with and without PMS and during the MC phases showed that their mechanisms of action do not follow the appropriate physiological standards concerning the regulation of energy homeostasis in women with PMS, which could be related to both female reproductive physiology – which is a complex interaction between neuroendocrine and endocrine signaling affecting the hypothalamus, the pituitary gland and the ovaries – and the inflammation present in women with PMS, as well as in obesity. There were also changes in osmoregulation in LP in this group of women. Further studies are needed to elucidate the possible mechanisms associated with appetite regulating hormones, fluid retention, symptom intensity and potentially involved inflammatory processes.

Funding: This study was supported with grants from the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil) and the Research and Events Incentive Fund (FIPE/HCPA, Brazil).

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments: This study was supported with grants from the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil) and the Research and Events Incentive Fund (FIPE/HCPA, Brazil). The authors would like to thank all the researchers from the Menopause Research Group. We would also like to express our deepest gratitude to the participants for their time and patience throughout this study.

6. References

1. Anim-Nyame, N., Domoney, C., Panay, N., Jones, J., Alagband-Zadeh, J., Studd, J.W.W., 2000. Plasma leptin concentrations are increased in women with pré-menstrual syndrome, *Human Reproduction*. 15, 2329– 2332. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.11.2329>
2. Bahamondes L., 2007. Perspectives on Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder. Outcomes From a Meeting of the Latin America Experts Group. *Dis-Manage-Health- Outcomes* 15: 263-277. <https://doi.org/10.2165/00115677-200715050-00001>
3. Baller, E. B., Wei, S. M., Kohn, P. D., Rubinow, D. R., Alarcón, G., Schmidt, P. J., Berman, K. F., 2013. Abnormalities of dorsolateral prefrontal function in women with premenstrual dysphoric disorder: a multimodal neuroimaging study. *The American journal of psychiatry*, 170(3), 305–314. <https://doi:10.1176/appi.ajp.2012.12030385>
4. Berbic M, Ng CH, Fraser IS., 2014. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric* 17(2):47–53 <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.963964>

5. Bertone-Johnson E.R., Hankinson S.E., Willett W.C., Johnson S.R., Manson J.E., 2010. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*.19,1955-62. <https://doi:10.1089/jwh.2010.2128>
6. Bertone-Johnson E.R., Ronnenberg A.G., Houghton S.C., Nobles C., Zagarins S.E., Takashima-Uebelhoer B.B., Faraj, J.L., Whitcomb, B.W., 2014. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Hum Reprod*.29(9), 1987–94. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu170>
7. Cassaglia, P. A., Hermes, S. M., Aicher, S. A., Brooks, V. L., 2011. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *The Journal of physiology*. 589(Pt 7), 1643–1662. <https://doi:10.1113/jphysiol.2011.205575>
8. Chocano-Bedoya, P. O., Manson, J. E., Hankinson, S. E., Johnson, S. R., Chasan-Taber, L., Ronnenberg, A. G., Bigelow, C., Bertone-Johnson, E. R., 2013. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *American journal of epidemiology*. 177(10), 1118–1127. <https://doi:10.1093/aje/kws363>
9. Comasco, E., Hahn, A., Ganger, S., Gingnell, M., Bannbers, E., Orelund, L., Wikström J., Epperson C.N., Lanzenberger R., Sundström-Poromaa, I., 2014. Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Human brain mapping*, 35(9), 4450–4458. <https://doi:10.1002/hbm.22486>
10. Cross, G.B., Marley, J., Miles, H., Willson, K., 2001. Changes in nutrient intake during the menstrual cycle of overweight women with premenstrual syndrome. *British Journal of Nutrition*. 85(4), 475–482. <https://doi.org/10.1079/BJN2000283>
11. Cui H, López M, Rahmouni K., 2017. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol.*;13,338–51 <https://doi:10.1038/nrendo.2016.222>
12. Dodd, G. T., Worth, A. A., Nunn, N., Korpala, A. K., Bechtold, D. A., Allison, M. B., Myers Jr, M. G., [Statnick](#), M. A., Luckman, S. M., 2014. The thermogenic effect of leptin is dependent on a distinct population of prolactin-releasing peptide neurons in the dorsomedial hypothalamus. *Cell metabolismo*. 20(4), 639–649. <https://doi:10.1016/j.cmet.2014.07.022>

13. Endicott J, Nee J, Harrison W., 2006. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *ArchWomen Ment Health*. 9 (01), 41–49 <https://doi.org/10.1007/s00737-005-0103-y>
14. Eriksson, O., Wall, A., Olsson, U., Marteinsdottir, I., Holstad, M., Ågren, H., ... Naessén, T., 2016. Women with Premenstrual Dysphoria Lack the Seemingly Normal Premenstrual Right-Sided Relative Dominance of 5-HTP-Derived Serotonergic Activity in the Dorsolateral Prefrontal Cortices - A Possible Cause of Disabling Mood Symptoms. *PloS one*, 11(9), e0159538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159538>
15. Evans J., Salamonsen L.A., 2012. Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord*. 13:277–288. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9223-7>
16. Foster R., Vaisberg M., Bachi A. L. L., dos Santos J.d.M.B., de Paula Vieira R., Luna-Junior L. A., Araújo M.P., Parmigiano T.R., Borges F., Di-Bella Z.I.K.J., 2019. Premenstrual Syndrome, Inflammatory Status, and Mood States in Soccer Players. *Neuroimmunomodulation*. 26, 1-6. <https://doi:10.1210/jc.2007-206367>.
17. Fraguas, R., Henriques, S. G., De Lucia, M. S., Iosifescu, D.V., Schwartz, F.H., Menezes, P.R., Gattaz, W.F., Martins, M.A., 2006. The detection of depression in medical setting: A study with PRIME-MD. *Journal of Affective Disorders*, 91(1), 11–17. <https://doi:10.1016/j.jad.2005.12.003>
18. Freeman, E. W., Halberstadt, S. M., Rickels, K., Legler, J. M., Lin, H., & Sammel, M. D., 2011. Core symptoms that discriminate premenstrual syndrome. *Journal of women's health*. 20(1), 29–35. <https://doi:10.1089/jwh.2010.2161>
19. Friedman J. M., 2009. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *The American journal of clinical nutrition*, 89(3), 973S–979S. <https://doi:10.3945/ajcn.2008.26788B>
20. Gold, E. B., Wells, C., & Rasor, M. O., 2016. The Association of Inflammation with Premenstrual Symptoms. *Journal of women's health*. 25(9), 865–874. <https://doi:10.1089/jwh.2015.5529>

21. Goldsammler, M., Merhi, Z., & Buyuk, E., 2018. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 16(1), 45. <https://doi:10.1186/s12958-018-0366-6>
22. Hashemi, S., Ramezani Tehrani, F., Mohammadi, N., Rostami Dovom, M., Torkestani, F., Simbar, M., Azizi, F., 2016. Comparison of Metabolic and Hormonal Profiles of Women With and Without Premenstrual Syndrome: A Community Based Cross-Sectional Study. *International journal of endocrinology and metabolism*, 14(2), e28422. <https://doi:10.5812/ijem.28422>
23. Henz, A., Ferreira, C.F., Oderich, C.L., Gallon, C.W., De Castro, J.R.S., Conzatti, C., Fleck, M.P.A., Wender, M.C.O., 2018. Premenstrual Syndrome Diagnosis: A Comparative Study between the Daily Record of Severity of Problems (DRSP) and the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 40(1), 20-25. [https://doi: 10.1055/s-0037-1608672](https://doi:10.1055/s-0037-1608672)
24. Iigaya, K.; Okazaki, S.; Minoura, Y.; Onimaru, H., 2017. Interaction between novel oscillation within the ventromedial hypothalamus and the sympathetic nervous system. *Neuroscience*.343, 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.048>
25. [Klok M.D.](#), [Jakobsdottir S.](#), [Drent M.L.](#), 2007. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 8(1),21-34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>
26. Kojima M, Kangawa K., 2005. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.*85(2),495–522. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2004>
27. Leon-Cabrera, S., Solís-Lozano, L., Suárez-Álvarez, K., González-Chávez, A., Béjar, Y. L., Robles-Díaz, G., Escobedo, G., 2013. Hyperleptinemia is associated with parameters of low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction in obese human beings. *Frontiers in integrative neuroscience.* 7, 62. <https://doi:10.3389/fnint.2013.00062>

28. Mazzini, M.C.R., Grossi, M., Malheiros, S.V.P., 2013. Regulação nutricional e neuroendócrina da serotonina podem influenciar a síndrome pré menstrual. *Perspectivas Médicas*. 24, 43-50. <https://doi:10.6006/perspectmed.20130107.235678199>
29. Nansel, T. R., Lipsky, L. M., Eisenberg, M. H., Haynie, D. L., Liu, D., Simons-Morton, B., 2016. Greater Food Reward Sensitivity Is Associated with More Frequent Intake of Discretionary Foods in a Nationally Representative Sample of Young Adults. *Frontiers in nutrition*. 3, 33. <https://doi:10.3389/fnut.2016.00033>
30. Panahi, F., & Faramarzi, M., 2016. The Effects of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on Depression and Anxiety in Women with Premenstrual Syndrome. *Depression research and treatment*, 2016, 9816481. <https://doi:10.1155/2016/9816481>
31. Parker, J.A.; Bloom, S.R., 2012. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology*, 63, 18–30.
32. Pilver, C.E., Kasl, S., Desai, R., Levy, B.R., 2011. Health advantage for black women: patterns in pre-menstrual dysphoric disorder. *Psychological Medicine*. 41(8), 1741-1750. <https://doi.org/10.1017/S0033291710002321>
33. Rak-Mardyla A., 2013. Ghrelin role in hypothalamus-pituitary-ovarian axis. *J Physiol Pharmacol*.64(6),695–704
34. Reed, S. C., Levin, F. R., & Evans, S. M., 2008. 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). *Hormones and behavior*, 54(1), 185–193. <https://doi:10.1016/j.yhbeh.2008.02.018>
35. Rosenfeld R, Livne D, Nevo O, et al. 2008. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension* 51:1225–1230. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107136>
36. Roumelioti, M.E., Glew, R.H., Khitan, Z.J., Rondon-Berrios, H., Argyropoulos, C.P., Malhotra, D., Raj, D.S., Agaba, E.I., Rohrscheib, M., Murata, G.H., Shapiro, J.I., Tzamaloukas,

- A.H., 2018. Fluid balance concepts in medicine: Principles and practice. *World J Nephrol.* 7(1):1-28. <https://doi.org/10.5527/wjn.v7.i1.1>
37. Sadler, C., Smith, H., Hammond, J., Bayly, R., Borland, S., Panay, N., Crook, D., [Inskip, H.](#), 2010. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey. *J Womens Health (Larchmt).* 19, 391-6. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.1210>
38. Saeedian Kia, A., Amani, R., Cheraghian, B., 2015. The Association between the Risk of Premenstrual Syndrome and Vitamin D, Calcium, and Magnesium Status among University Students: A Case Control Study. *Health promotion perspectives,* 5(3), 225–230. <https://doi:10.15171/hpp.2015.027>
39. Sayegh R, Schiff I, Wurtman J, Spiers P, Mcdermott J, Wurtman R., 1995. The effect of a carbohydrate-rich beverage on mood, appetite, and cognitive function in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol;*86(4),520-28 [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(95\)80009-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(95)80009-3)
40. Schmitt, J. A. J., Jorissen, B. L., Dye, L., Markus, C. R., Deutz, N. E. P., Riedel, W. J., 2005. Memory function in women with premenstrual complaints and the effect of serotonergic stimulation by acute administration of an alpha-lactalbumin protein. *Journal of Psychopharmacology,* 19(4), 375–384. <https://doi.org/10.1177/0269881105053288>
41. Seoane, L. M., Al-Massadi, O., Caminos, J. E., Tovar, S. A., Dieguez, C., Casanueva, F.F., 2007. Sensory Stimuli Directly Acting at the Central Nervous System Regulate Gastric Ghrelin Secretion. An ex Vivo Organ Culture Study, *Endocrinology.* 148, 3998–4006. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0226>
42. Shimazu, T., & Minokoshi, Y., 2017. Systemic Glucoregulation by Glucose-Sensing Neurons in the Ventromedial Hypothalamic Nucleus (VMH). *Journal of the Endocrine Society.* 1(5), 449–459. <https://doi:10.1210/js.2016-1104>
43. Singh M., 2014. Mood, food, and obesity. *Frontiers in psychology,* 5, 925. <https://doi:10.3389/fpsyg.2014.00925>

44. Steiner M, Macdougall M, Brown E., 2003. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*.6(3),203–9. <https://doi.org/10.1007/s00737-003-0018-4>
45. Strasser, B., Gostner, J. M., Fuchs, D. 2016. Mood, food, and cognition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 19(1), 55–61. <https://doi:10.1097/mco.0000000000000237>
46. Szmuiłowicz E.D., Adler G.K., Williams J.S., Green D.E., Yao T.M., Hopkins P.N., Seely E.W., 2006. Relationship between Aldosterone and Progesterone in the Human Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab* . 91 : 3981- 3987. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1154>
47. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl. - Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011. 161 p. http://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf
48. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic - Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 2000. (WHO Technical Report Series, nº 894).
49. World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310:2191–2194.
50. Zigman, J. M., Bouret, S. G., & Andrews, Z. B., 2016. Obesity Impairs the Action of the Neuroendocrine Ghrelin System. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 27(1), 54–63. <https://doi:10.1016/j.tem.2015.09.010>

Tables

Table 1. Baseline sample characterization.

Variable	Total (N=69)	With PMS (n=35)	Without PMS (n=34)	*p
Age (years) – mean ± SD	34.62±6.59	36.06±5.16	33.15±7.59	0.068
(minimum – maximum)	(20.00–45.00)	(25.00-44.00)	(20.00–45.00)	
Weight (kg) – md[P25–P75]	61.40[55.50–68.00]	61.00[55.85-66.15]	63.00[54.90-70.00]	0.737
(minimum – maximum)	(45.50-96.00)	(45.50-87.60)	(50.00-96.00)	
Height (m) – average ± SD	1.63±0.06	1.63±0.06	1.63±0.07	0.647
(minimum – maximum)	(1.48-1.80)	(1.48-1.76)	(1.52-1.80)	
BMI (kg/m ²) – md[P25–P75]	23.12[21.50-25.76]	22.31[21.56-25.16]	23.45[21.26-26.64]	0.435
(minimum – maximum)	(19.44-29.96)	(19.44-29.96)	(19.81-29.63)	
BMI classification – n(n%)				
Eutrophic	46(66.7)	25(71.4)	21(61.8)	0.450
Overweight	23(33.3)	10(28.6)	13(38.2)	
Ethnicity – n(n%)				
White	59(85.5)	30(85.7)	29(85.3)	1.000
Non-White	10(14.5)	5(14.3)	5(14.7)	
Smoking – n(n%)				
Yes	1(1.4)	0(0.0)	1 (2.9)	0.988
No	68(98.6)	35(100.0)	33(97.1)	
Parity – n(n%)				
0	40(58.0)	20(57.1)	20(58.8)	0.855
1	16(23.2)	9(25.7)	7(20.6)	
≥2	13(18.8)	6(17.1)	7(20.6)	
Schooling – n(n%)				
Primary Education – incompl.	1(1.5)	1(2.9)	0(0.0)	0.750
Primary Education - complete	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Secondary Education – incom.	1(1.5)	1(2.9)	0(0.0)	

Secondary Education – compl.	13(19.1)	6(17.1)	7(21.2)
Higher Education - incomplete	14(20.6)	8(22.9)	6(18.2)
Higher Education - complete	27(39.7)	14(40.0)	13(39.4)
Postgraduate Education	12(17.6)	5(14.3)	7(21.2)

Key: n – absolute frequency. n% – relative frequency. md – median. P25 – P75 – interquartile range. SD - standard deviation. kg – kilogram. m – meter. BMI – Body Mass index. PMS – Premenstrual Syndrome. p – statistical significance index. *Chi-Square test with adjusted residual analysis, Student's t-test for independent samples or Mann-Whitney test. Significance set at $p \leq 0.05$ for all analyses.

Table 2. Comparison of macronutrients, micronutrients, insulin and water between the FP and LP phases in women with and without PMS.

Variable	With PMS (n=35)			Without PMS (n=34)		
	FP	LP	*p	FP	LP	*p
Macronutrients						
Calories (kcal)	1407.00[1222.50-1929.50]	1908.00[1494.00-2217.50]	0.004	1583.21±480.15	1607.32±395.95	0.775
CHO (g)	182.08[150.45-237.68]	232.44[196.87-292.67]	0.003	193.32[144.93-229.71]	189.77[158.14-233.57]	0.793
Prot (g)	62.89±17.28	65.87±21.57	0.472	65.71[52.68-82.56]	66.61[55.66-83.69]	0.714
Lip (g)	49.82[33.07-55.72]	52.57[37.68-72.67]	0.334	52.58±19.39	51.34±15.44	0.678
Micronutrients						
Calcium (mg)	480.00[379.98-730.14]	576.60[403.63-808.76]	0.169	546.74±214.41	536.48±233.47	0.749
Sodium (mg)	1392.36[957.15-1703.06]	1368.46[1014.62-1577.66]	0.871	1424.44[1123.00-1966.01]	1398.23[1121.66-1938.80]	0.701
Tryptophan (mg)	0.60[0.44-3.40]	0.61[0.45-3.32]	0.214	0.71[0.51-5.05]	0.72[0.46-6.87]	0.411
Insulin (UI/mL)	6.20[4.75-9.20]	7.20[5.15-9.40]	0.442	6.65[4.90-8.70]	6.95[4.50-9.70]	0.980
Water						
Water (L)	30.10[28.40-32.20]	31.40[29.45-33.70]	0.002	31.50[29.30-33.60]	31.55[29.70-34.20]	0.957
Total body water (%)	50.78±3.16	51.87±3.43	0.021	51.32±3.86	51.15±3.77	0.593

Data presented as mean ± SD or median[P25 – P75]. Key: n – absolute frequency. g – gram. L – liter. PMS – Premenstrual Syndrome. FP – follicular phase. LP – luteal phase. p – statistical significance index. SD - standard deviation. CHO – carbohydrate. *Student t-test for paired samples or Wilcoxon test for paired samples. Significance set at p≤0.05 for all analyses.

Table 3. Interaction between the groups (with and without PMS) and between the menstrual cycle phases in relation to CHO , calorie intake and total body water.

Variables	Total (N=69)			With PMS(n=35)		Without PMS(n=34)		*p2	*p3
	LP	FP	*p1	LP	FP	LP	FP		
Calories (Kcal)	1795.76±73.14	1594.07±63.01	0.013	1984.20±130.08 ^a	1604.94±96.44 ^b	1607.32±66.90 ^{ab}	1583.21±81.13 ^{ab}	0.070	0.02
CHO (g)	223.85±8.32	203.44±9.52	0.028	252.90±13.65 ^a	201.31±11.94 ^b	194.81±9.53 ^b	205.57±14.83 ^{ab}	0.078	0.00
Water (L)	31.80±0.43	31.48±0.47	0.093	31.67±0.59 ^a	30.92±0.63 ^b	31.94±0.63 ^{ab}	31.05±0.70 ^{ab}	0.430	0.02
Total body water (%)	51.51±0.43	51.05±0.42	0.096	51.87±0.57 ^a	50.78±0.53 ^b	51.15±0.64 ^{ab}	51.32±0.65 ^{ab}	0.909	0.02

Data presented as mean ± standard error of mean. Key: n – absolute frequency. g – gram. L – liter. PMS – Premenstrual Syndrome. FP – Follicular Phase. LP – luteal phase. CHO – carbohydrate. p – statistical significance index. p1 – menstrual cycle effect (LP versus FP). p2 – group effect (With versus without PMS). p3 – Interaction between menstrual cycle effect and group effect. *Generalized Estimating Equations (GEE) adjusted for multiple comparisons by the Bonferroni test. Significance set at $p \leq 0.05$ for all analyses. ^{ab}Different letters indicate differences between the groups.

Table 4. Correlation among variables

Variable	With PMS (n=35)		Without PMS (n=34)	
	r_s	*p	r_s	*p
Progesterone (ng/mL) x Water (L) LP	0.158	0.364	-0.050	0.782
Progesterone (ng/mL) x Total Body Water (%) LP	0.105	0.546	0.026	0.885
Ghrelin (pg/mL) x Calories (Kcal) LP	0.209	0.229	-0.060	0.738
Leptin (ng/mL) x Calories(Kcal) LP	-0.069	0.695	-0.164	0.361
Ghrelin (pg/mL) x Calories(Kcal) FP	-0.314	0.066	0.020	0.912
Leptin (ng/mL) x Calories (Kcal) FP	0.049	0.780	0.019	0.915
Ghrelin (pg/mL) x Leptin (ng/mL) LP	-0.269	0.118	-0.490	0.004
Ghrelin (pg/mL) x Leptin (ng/mL) FP	-0.286	0.096	-0.233	0.191

PMS – Premenstrual Syndrome. LP – Luteal Phase. FP – Follicular Phase. L – liter. n – absolute frequency. p – statistical significance index. r_s – Spearman's rho coefficient. * Significance set at $p \leq 0.05$ for all analyses.

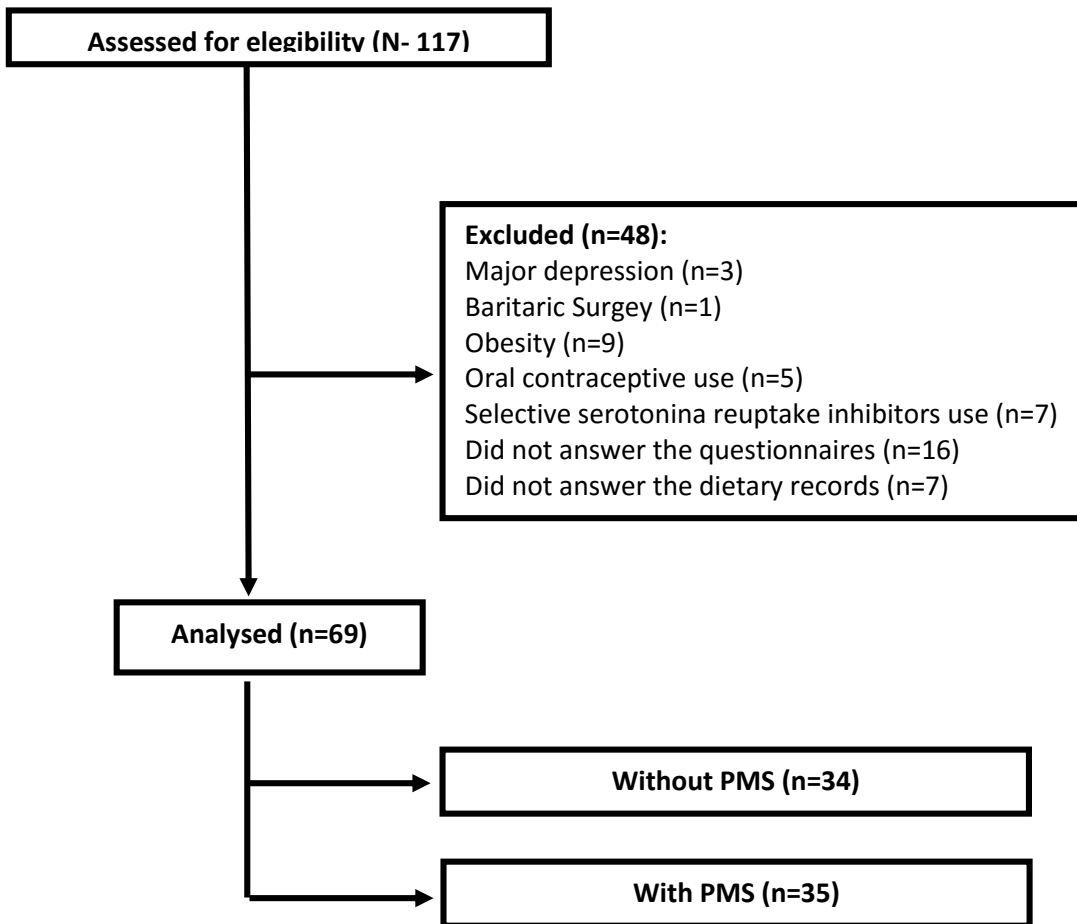


Figure 1. Flow chart selection of participants. Key: PMS – Premenstrual Syndrome.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

8.1 Considerações Finais

As mulheres com SPM, costumam apresentar entre outros sintomas, aumento do consumo alimentar e mudanças no seu comportamento na fase lutea do ciclo menstrual. Embora não se tenha encontrado uma relação com os hormônios reguladores de apetite investigados (grelina, leptina e insulina), o estudo demonstrou que os mecanismos de ação da leptina e grelina estão modificados nas mulheres com SPM na FL. O consumo de triptofano não esteve relacionado com o consumo alimentar ou com as fases do ciclo menstrual. Quanto à retenção de líquidos, presente de forma significativa na fase lutea, quando comparada à fase folicular, comumente na literatura relacionada com a progesterona, no presente estudo porém, não mostrou correlação, tampouco, se relacionou com o consumo de sódio.

Os resultados evidenciaram um maior consumo de calorias e CHO na FL, porém apenas nas mulheres com SPM. Quando avaliados os níveis de grelina e leptina entre os grupos com e sem SPM e entre as fases, observou-se que nas mulheres com SPM os mecanismos de ação não seguem os padrões normais em relação a regulação da homeostase energética o que poderia estar relacionado a fisiologia reprodutiva feminina que é uma interação complexa entre a sinalização neuroendócrina e endócrina que afeta o hipotálamo, a glândula pituitária e os ovários, bem como pode ter relação com a inflamação, que embora não tenha sido avaliada na presente amostra, é encontrada em mulheres com SPM, assim como na obesidade. Sugere-se que mais estudos devem ser feitos avaliando sua associação com os hormônios reguladores de apetite, a intensidade dos sintomas e a inflamação.

Em relação a quantidade de ACT foi maior na FL em relação a FF somente nas mulheres com SPM. Apesar de ser uma queixa comum, este sintoma muitas vezes é subestimado pelos profissionais de saúde. A causa ainda é controversa e as hipóteses variam desde alterações no metabolismo de eletrólitos e água, a ação mineralocorticoide da progesterona, alterações do estrogênio, entre outros e em geral cursa com ganho de peso, dor articular e cefaleia. Os achados do presente estudo e análise da literatura em relação ao sódio, nos direciona para uma investigação não voltada ao consumo deste mineral, já que não é o que diferencia na retenção de líquidos, mas sim um complexo mecanismo de osmoregulação que pode estar alterado nas mulheres com SPM. O desequilíbrio de fluidos e eletrólitos pode se manifestar em inúmeras condições ou talvez da etiologia subjacente para alguns estados de doença como nos estados inflamatórios, evidenciados em mulheres com SPM. Estudos apontam para uma relação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com processos inflamatórios, já que o SRAA é um regulador chave da homeostase de eletrólitos e fluidos.

8.2 Perspectivas

Esta tese de doutorado corrobora para o fortalecimento das investigações relacionadas a intensidade dos sintomas relacionados ao consumo alimentar e a retenção de líquidos. Embora não tenhamos avaliado marcadores inflamatórios, entendemos a partir dos resultados obtidos e análise da literatura que a inflamação poderia estar associada, como um dos mecanismos desencadeantes de muitos dos sintomas. Uma melhor compreensão de como a disfunção imunológica e inflamação crônica contribui para sintomas pré-menstruais poderia ter implicações importantes para a prevenção primária e fornecer novos caminhos para o tratamento. Além disso, entende-se também a

necessidade de avaliar as mulheres com SPM, quanto a marcadores de estresse, mas especialmente aplicando a Escala de Estresse Percebido (EEP)¹⁵¹, por exemplo, já que o eixo HHA é ativado por estímulos estressores externos e internos. Alternativas à terapia hormonal, como a suplementação dietética, estão sendo avaliados. Manejo não farmacológico com alguma evidência de eficácia inclui terapia de relaxamento cognitivo-comportamental, exercícios aeróbicos, bem como suplementação de cálcio, magnésio, vitamina B6 ou ingestão de CHO complexos. Avaliar por meio de marcadores inflamatórios e hormônios reguladores de apetite, bem como o SRAA, poderia nos trazer repostas e possivelmente contribuiriam para um melhor manejo de alguns sintomas da SPM.

ANEXOS**ANEXO 1 – ENTREVISTA**

ID _____

IDADE _____

IDADE DA MENARCA: _____

MEDICAÇÕES EM USO: _____

USO DE HORMÔNIO: _____

PARIDADE: _____

COR: (1) BRANCA (2) PRETA (3) PARDA

PESO: _____

ALTURA: _____

IMC: _____

ANEXO 2 – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar de pesquisa: *“Relação entre consumo alimentar, níveis de leptina, grelina e insulina e água corporal total nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual em mulheres com e sem Síndrome Pré menstrual ”*

Justificativa e Objetivos do Estudo

A Síndrome Pré-menstrual é um distúrbio crônico que ocorre na fase final do ciclo menstrual e desaparece logo após o início da menstruação e se caracteriza por uma combinação de sintomas físicos, psicológicos e comportamentais que interferem de forma negativa nas relações interpessoais da mulher. A severidade dos sintomas nos leva a prestar mais atenção e a utilizar os meios possíveis para minimizar o sofrimento das mulheres. Entre eles, estão as alterações do consumo alimentar durante as fases do ciclo menstrual, aumento do apetite e desejos alimentares específicos.

Procedimentos do Estudo

Nessa pesquisa inicialmente você responderá um questionário de Síndrome Pré-menstrual. Posteriormente você deverá fazer um registro alimentar de três dias antes e depois da menstruação. Este registro deverá ser levado às consultas que serão agendadas, uma antes da menstruação e outra depois, onde serão avaliados peso, altura e será feito um exame para avaliar se existe retenção de líquido, por meio de um aparelho chamado bioimpedância elétrica. Este aparelho baseia-se na análise da estimativa da composição corporal através da condutibilidade e da resistência promovida pelos diversos tecidos corporais a variação da frequência da corrente elétrica. É feito o registro da corrente elétrica de acordo com a quantidade de água e de gordura presentes no corpo. É um teste simples onde são colocados quatro eletrodos, dois nos pés e dois nas mãos. Nestas mesmas consultas, será coletada uma amostra de sangue para dosagens de alguns hormônios relacionados com a fome.

Benefícios, riscos e/ou desconfortos associados a participação no estudo

Esta pesquisa não lhe trará benefícios diretos, contudo contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros. Pode existir riscos relacionados ao desconforto da coleta de sangue, a realização da Bioimpedância, como também de responder aos questionários.

Voluntariedade

Sua participação nesse estudo é totalmente voluntária, e a não participação ou desistência após ingressar no estudo não implicará em nenhum tipo de prejuízo para o seu atendimento no HCPA.

Ressarcimento

Não está prevista nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Confidencialidade

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram.

Esclarecimentos e Contatos

Todas as suas dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do contato com o pesquisador responsável Dra Maria Celeste Osório Wender (Professora da UFRGS), fone 051.33598117 (departamento de Ginecologia) ou com a Nutr. Carin Weirich Gallon. Para esclarecimentos de dúvidas éticas poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda a sexta-feira.

Esse documento foi elaborado em duas vias, uma para ser entregue ao participante e outra para ser mantida pelos pesquisadores.

Assinaturas

Nome do participante _____ Assinatura _____

Nome do Pesquisador _____

Assinatura _____

Local e data: _____

ANEXO 3- PRIME- MD

Atualizado para o DSM-IV

Nome: _____ Idade: ____

Sexo: Masculino Feminino

Data: _____

INSTRUÇÕES: Este questionário ajudará na compreensão dos problemas que você pode ter. Pode ser necessário perguntar-lhe mais sobre alguns desses itens. Por favor esteja certo de assinalar um quadradinho para todos os itens.

<i>No último mês você tem se incomodado muito com:</i>		<i>Durante o mês passado...</i>	
	Sim Não		Sim Não
1. Dor de estômago	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	12. Constipação, intestino solto ou diarreia	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
2. Dor nas costas, lombar	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	13. Náusea, gases ou indigestão	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
3. Dor nos braços, pernas, ou juntas (joelhos, quadris, etc.)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	14. Sentir-se cansado (a) ou com pouca energia	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
4. Dores ou problemas menstruais	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	15. Problemas com o sono	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
5. Dor ou problemas durante as relações sexuais	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	16. Sua alimentação estar fora de controle	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
6. Dores de cabeça	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	21. Você teve uma crise de ansiedade (subtamente sentiu medo ou pânico)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
		22. Você pensou que deveria diminuir o quanto você bebe de álcool	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
		23. Alguém se queixou de você beber	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
		24. Você sentiu culpado ou aborrecido por causa da bebida	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
		25. Houve algum dia em que você bebeu 5 ou	<input type="radio"/> <input type="radio"/>

7. Dor no peito spell dim o o		<hr/> <p>mais doses de cerveja, vinho ou destilados</p> <hr/>
8. Tonturas, vertigens o o	17. Pouco interesse ou o o prazer para fazer as coisas	Globalmente você diria que sua saúde é:
9. Desmaios o o	18. Sentir-se “para baixo”, o o deprimido(a) ou sem esperanças	Excelente o
10. Sentir seu coração o o acelerado, com palpitação	19. Nervosismo, sentir-se o o ansioso ou inquieto	Muito boa o
11. Falta de ar o o	20. Preocupar-se com o o muitas coisas diferentes	Boa o
		Razoável o
		Ruim o

ANEXO 4 : MÓDULO HUMOR

GUIA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Atualizado para o DSM-IV

Instruções

1. Instruções a você são impressas em azul e/ou em quadros sombreados de azul. Questões ou colocações a serem feitas ao paciente são impressas em preto.
2. Dentro de cada módulo, proceda seqüencialmente de questão a questão a menos que a instrução seja ir para uma outra questão ou sair do módulo. Lembre-se: sempre vá para a questão seguinte a menos que a instrução seja ir para outro lugar.
3. Diagnósticos estão em quadros com fundo vermelho.
4. Saída significa sair do módulo em que você está. Siga então para o próximo módulo a ser avaliado ou para a Folha de Resumos na última página.

Nome do Paciente: _____ RG HC: _____

Introdução ao Paciente

Deixe-me ver suas respostas ao questionário (QP). Eu farei algumas perguntas para que você me ajude a compreender alguns dos sintomas que você assinalou. Eu farei algumas anotações ao longo de nossa entrevista.

INICIANDO OS MÓDULOS DO GUIA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA (GAC)

Escolha os módulos a iniciar baseando-se nas respostas do paciente ao QP como segue:

<p>Pelo menos três de #1 a #15</p> <p>Somatoforme</p>	<p>#16</p> <p>Alimentar</p>	<p>#17 ou #18</p> <p>Humor</p>	<p>#19, #20 ou #21</p> <p>Ansiedade</p>	<p>Pelo menos um de #22 a #25</p> <p>Álcool</p>
--	------------------------------------	---------------------------------------	--	--

Algum módulo não assinalado no questionário do paciente poderá ser iniciado se você tiver outras razões para suspeitar de um diagnóstico naquele módulo.

MÓDULO DE HUMOR

Depressão Maior

Nas últimas 2 semanas, você teve algum dos seguintes
problemas quase todos os dias?

- | | | |
|--|-----|-----|
| 1. Ter dificuldade para começar a dormir ou continuar dormindo, ou dormido demais? | Sim | Não |
| 2. Sentir-se cansado ou com pouca energia? | Sim | Não |
| 3. Ter pouco apetite ou comer demais? | Sim | Não |
| 4. Ter pouco interesse ou prazer em fazer as coisas? | Sim | Não |
| 5. Sentir-se “para baixo”, deprimido ou sem esperanças? | Sim | Não |
| 6. Sentir-se mal em relação a você mesmo -- ou que você é um fracasso ou ter estado ou deixado sua família “para baixo”? | Sim | Não |
| 7. Ter dificuldade em se concentrar em coisas, como ler um jornal ou assistir televisão? | Sim | Não |
| 8. Estar mais nervoso ou inquieto do que você era movimentando-se além do usual? | | |

Se não: E o oposto - movimentar-se ou falar tão lentamente que outras pessoas pudessem notar?

Considere Sim se a resposta for afirmativa à uma das questões ou se durante a entrevista foi observado retardo ou agitação psicomotora.

Sim Não

9. Nas últimas 2 semanas, você ter pensado que seria melhor morrer ou se ferir de alguma maneira?

Sim Não

Se Sim: Fale-me à respeito.

10. Existem 5 ou mais respostas Sim de #1 a #9 (um dos quais para #4 ou #5)?

Sim--- Não

Distúrbio Depressivo Maior
vá para #12

REMISSÃO PARCIAL DE DEPRESSÃO MAIOR

11. Já houve uma época em que você era ou muito mais “para baixo” ou deprimido (a), ou ainda tinha menos interesse ou prazer em fazer as coisas?

Remissão Parcial de transtorno depressivos maior

Se Sim: Naquela época, você teve muitos dos problemas que eu acabei de lhe perguntar, como dificuldade para adormecer, para se concentrar, sentindo-se cansado, com pouco apetite, pouco interesse pelas coisas?

Sim-- Não

Considere Sim apenas se, no passado, paciente provavelmente tivesse 5 dos sintomas #1 a #9 e reconhece na atualidade algum humor depressivo, pouco interesse ou pouco prazer.

DISTIMIA

12. Durante os dois últimos anos, você sentir-se “para baixo” ou deprimido, ou teve pouco interesse ou prazer para fazer as coisas?

Sim Não--

Considere Sim apenas se também for Sim para: Foi assim mais da metade dos dias os últimos 2 anos?

Distímia,
vá para #16

vá para #14

13. Nos últimos 2 anos, isso tem frequentemente dificultado você a fazer o seu trabalho, cuidar das coisas em casa ou conviver com outras pessoas?

Sim-- Não

DEPRESSÃO MENOR

vá para

#16

14. Foi diagnosticado Depressão Maior (incluindo remissão parcial) em #10 ou #11? Sim-- Não

Transtorno
Depressivo Menor

15. As respostas foram Sim em 2 ou mais questões de #1 a #9 (uma das quais foi #4 ou #5)? Sim-- Não--

BIPOLAR

Adicione R/O
Transtorno Bipolar

16. Alguma vez um médico lhe disse que você era maníaco-depressivo, um transtorno do humor bipolar, ou lhe prescreveu Lítio? Sim--- Não

Se Sim: Quando foi? Você sabe por que?

Adicione R/O
Transtorno
Depressivo Menor
devido a uma
doença física,
medicação ou
outras drogas

DEPRESSÃO DEVIDO A UMA DOENÇA FÍSICA, MEDICAMENTOS OU OUTRAS DROGAS

Não--

17. Os sintomas depressivos atuais decorrem provavelmente de efeitos biológicos de uma doença física, medicamentos ou outra droga? Sim---

saída

dúvida--

saída

4b. Tive conflitos ou problemas com as pessoas																					
5. Tive menos interesse nas atividades do dia-a-dia (ex: trabalho, estudos, amigos, lazer)																					
6. Tive dificuldade para me concentrar																					
7. Me senti mole, cansada ou sem disposição																					
8a. Meu apetite aumentou ou comi de mais																					
8b. Tive desejo de comer determinadas comidas																					
9a. Dormi mais, tirei sonecas, tive dificuldade para acordar quando queria																					
9b. Tive dificuldade para pegar no sono ou para continuar dormindo																					
10a. Me senti sobrecarregada ou como se não fosse dar conta																					
10b. Perdi o controle																					
11a. Fiquei com os seios doloridos																					
11b. Meus seios aumentaram, me senti "inchada", ou engordei																					
11c. Tive dor de cabeça																					
11d. Tive dor nas "juntas" ou nos músculos																					
No trabalho, nos estudos, em casa ou no dia-a-dia, pelo menos um dos problemas mencionados acima causou uma redução da produtividade ou ineficiência.																					
Pelo menos uma dos problemas mencionados acima interferiu em meu lazer ou em minhas atividades sociais (ex: evitei ou fiz menos).																					
Pelo menos um dos problemas mencionados acima interferiu no meu relacionamento com as outras pessoas.																					

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

Baseado em critérios sugeridos pelo grupo de trabalho DSM IV.

ANEXO 7 - PSST

Instrumento de Rastreamento de Sintomas Pré-Menstruais (PSST)

Você tem alguns ou qualquer dos seguintes sintomas pré-menstruais começando antes do seu período menstrual e parando poucos dias após a menstruação começar?

(Por favor, marque com "X" no local apropriado a sua resposta)

Sintoma	Nada	Leve	Moderado	Severo
1. Raiva/Irritabilidade				
2. Ansiedade/Tensão				
3. Chorosa/Mais sensível a rejeição				
4. Humor depressivo/Sem esperança				
5. Falta de interesse em atividades no trabalho				
6. Falta de interesse em atividades de casa				
7. Falta de interesse em atividades sociais				
8. Dificuldade de concentração				
9. Fadiga/Falta de energia				
10. Comendo demais/Desejo de comer				
11. Insônia				
12. Hipersônia (Dormir de mais)				
13. Sentido-se sob pressão ou fora de controle				
14. Sintomas físicos: seios sensíveis, dor de cabeça, dores musculares ou nas articulações, inchada, ganho de peso				

Seus sintomas listados acima interferem com:

	Nada	Leve	Moderado	Severo
A. Sua eficiência e produtividade no trabalho				
B. Seus relacionamentos com colegas no trabalho				
C. Seus relacionamentos familiares				
D. Suas atividades e vida social				
E. Suas responsabilidades em casa				

Contagem

Os seguintes critérios devem estar presentes para o diagnóstico de TDPM

- 1) Pelo menos um de #1,#2,#3,#4 é severo
- 2) Além disto pelo menos quatro de #1-#14 são moderados e severos
- 3) Pelo menos um de A,B,C,D,E é severo

Os seguintes critérios devem estar presentes para o diagnóstico de moderado a severo SPM

- 1) Pelo menos um de #1,#2,#3,#4 é moderado a severo
- 2) Além disto pelo menos quatro de #1-#14 são moderados e severos
- 3) Pelo menos um de A,B,C,D,E é moderado a severo