

ARTIGO DE REVISÃO

por RENATA DEMARQUE¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CAVALSAN⁴, RENAN ROCHA⁵, AMAURY CANTILINO⁶, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

ARTIGO

TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL: UM BREVE PANORAMA

PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER: BRIEF REVIEW

Resumo

Enquanto muitas mulheres em idade reprodutiva sofrem em algum grau de sintomas pré-menstruais, usualmente envolvendo mudanças de humor e queixas somáticas, somente uma pequena porcentagem tem a forma mais severa, conhecida como transtorno disfórico pré-menstrual, que causa acentuado prejuízo na vida desta mulher e, conseqüentemente, na vida das pessoas com quem convive.

Ajudar o clínico a melhor reconhecer, entender e tratar este transtorno é o objetivo deste artigo.

Palavras-chave: transtorno disfórico pré-menstrual, serotonina, fisiopatologia

Abstract

While most women of reproductive age suffer from some degree of premenstrual symptoms, usually involving mood changes and somatic complains, only a small percentage have the more severe form, known as premenstrual dysphoric disorder, which causes marked impairment in the patients life and in the life of her family.

This paper will help the clinician to recognize, understand and treat this disorder.

Keywords: premenstrual dysphoric disorder, serotonin, pathophysiology

INTRODUÇÃO

Em Dezembro de 2012, a Associação Psiquiátrica Americana aprovou a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V). A partir de então, fez história a respeito da Saúde Mental da Mulher, movendo o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) do DSM-IV TR – Apêndice B (Conjuntos de Critérios e Eixos Propostos para Estudos Adicionais) para a categoria de Transtornos Depressivos no DSM-V¹.

Desde o tempo de Hipócrates, médicos, filósofos e cientistas já descreviam a relação entre menstruação, cérebro e comportamento. Entretanto, sempre houve grande dificuldade em delimitar o TDPM numa categoria do DSM, devido ao medo de “patologizar” sintomas físicos e psíquicos pré-menstruais normais experimentados pela maioria das mulheres em alguma fase da vida reprodutiva ou até mesmo sugerir que todas são “comprometidas” pelo ciclo menstrual¹.

Por muitos séculos, a menstruação teve uma conotação extremamente negativa na vida das mulheres: havia um senso comum de que elas eram mais instáveis e incompetentes, resultando em exclusão de importantes oportunidades na educação, empregos e posições de influência².

O período pré-menstrual é um momento de vulnerabilidade para o aparecimento de sintomas físicos e psíquicos, o que não significa que o gênero feminino seja menos competente e capaz que o masculino. Segundo a estimativa de pesquisas epidemiológicas, em torno de 75% das mulheres em idade reprodutiva experimentam alguns sintomas atribuídos à fase pré-menstrual do ciclo, mas a maioria destas mulheres é capaz de administrá-los através de mudanças no estilo de vida e terapias conservadoras, diferentemente do TDPM³.

O TDPM apresenta prevalência de 2 a 8% e, embora possam existir os sintomas físicos, as queixas psíquicas são mais relevantes,



¹Psiquiatra do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo.

²Médico Psiquiatra. Diretor do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. Doutor em Psiquiatria pela FMUSP. Membro fundador da International Association for Women's Mental Health. Médico do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein – SP.

³Psiquiatra Forense, Psicogeriatra e Psicoterapeuta pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Psiquiatra do ProMulher do Instituto de Psiquiatria da USP.

causando graves prejuízos na vida destas mulheres^{4,5}. Perante tal prevalência estatística, é fato que o TDPM acomete uma minoria e é inapropriado generalizar que todas as mulheres são “comprometidas” pelo ciclo menstrual⁶.

TDPM incluso nesta nova categoria do DSM-V é um avanço para a Saúde Mental da Mulher e trará benefícios, como maior credibilidade às mulheres que possuem o diagnóstico, possibilidade de melhores cuidados clínicos, pesquisas mais confiáveis e quem sabe, maior aprovação de medicamentos pela Food and Drug Administration Neuropharmacology Advisory Committee⁶.

TDPM: um diagnóstico de exclusão

Diagnosticar TDPM não é uma tarefa fácil, pois os critérios são abrangentes e não há exames laboratoriais ou físicos que sejam confirmatórios^{7,8,9}. Trata-se de um diagnóstico realizado através de uma completa anamnese, exame físico e exclusão de outras causas⁹. Descartar que a paciente não esteja apresentando apenas uma exacerbação de doença clínica ou de um transtorno psiquiátrico preexistente é determinante para que o adequado diagnóstico seja feito^{2,9}.

O TDPM acomete mulheres no período reprodutivo, geralmente entre 25 e 35 anos, e se caracteriza pela recorrência cíclica, durante a fase lútea, de sintomas somáticos, comportamentais e de humor em primeira instância, sendo ansiedade, labilidade afetiva, sintomas depressivos, tensão, irritabilidade, ira, distúrbios do apetite e do sono os mais frequentes^{3,10}. Estão relacionados diretamente às fases do ciclo pré-menstrual e podem durar, tipicamente, de cinco a quinze dias. Em geral, pioram com a proximidade da menstruação e cessam de forma imediata ou logo a seguir ao início do fluxo menstrual^{2,3,10}.

Para o diagnóstico, os sintomas devem estar presentes durante a maioria dos ciclos menstruais no último ano e ser severo o suficiente para causar impacto no funcionamento diário na vida desta mulher. O preenchimento de diários prospectivos, por pelo menos dois ciclos menstruais consecutivos, é muito utilizado e de grande valia⁴.

Os sintomas são tão severos que não se restringem à relação do indivíduo consigo mesmo, mas por refletirem também no relacionamento interpessoal e complexo da sociedade, seja promovendo deterioração transitória nos contatos familiares, seja predispondo ao número de incidência de delitos, acidentes e baixa produtividade no trabalho¹¹.

TDPM: uma entidade clínica única?

Ainda existem questionamentos sobre o diagnóstico do TDPM como uma entidade clínica distinta de outros transtornos de humor e de transtornos ansiosos^{12,13}. Isso porque, além de ser alta a taxa de comorbidade entre o TDPM e outros transtornos psiquiátricos, ele apresenta muitos sintomas também presentes no episódio depressivo maior, transtorno afetivo bipolar e transtornos ansiosos¹³. Vide Tabela 1

Indicativos de Transtorno Disfórico Pré-menstrual como entidade clínica única
Início e alívio dos sintomas estão intimamente ligados à fase lútea do ciclo menstrual
Componente genético do TDPM parece ser distinto de outros transtornos de humor
Sintomas desaparecem com a cessação do funcionamento ovariano normal
Maior especificidade por medicações que agem no sistema serotoninérgico e rápido início de resposta ao tratamento
Eficácia terapêutica mesmo com administração intermitente da medicação
Resposta com doses baixas e rápida recorrência dos sintomas na interrupção do tratamento

Tabela 1. Rennó Jr e Demarque (2012)¹³

ETIOPATOGENIA: multifatorial

1. Hormônios e Neurotransmissores

• **Hormônios:** por uma sensibilidade cerebral às flutuações hormonais normais presentes no ciclo menstrual, algumas mulheres estão mais sujeitas a alterações de humor no período pré-menstrual¹⁴. Estas mulheres, mesmo com níveis adequados dos hormônios gonadais, teriam maior propensão a alterações no sistema nervoso central, principalmente na via serotoninérgica. Investigações a respeito da neuromodulação central pelos hormônios gonadais sobre os neurotransmissores e os sistemas circadianos que influenciam o humor, o comportamento e a cognição estão sendo realizadas para maior elucidação desse processo.

A função ovariana é um dos fatores biológicos de grande relevância neste transtorno, uma vez que a disforia pré-menstrual

ARTIGO DE REVISÃO

por RENATA DEMARQUE¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CAVALSAN⁴, RENAN ROCHA⁵, AMAURY CANTILINO⁶, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

ARTIGO

não acontece na puberdade, na menopausa e nos casos de ooforectomia bilateral. Desde 1980 o fator responsável por provocar os sintomas pré-menstruais tem sido atribuído à progesterona produzida pelo corpo lúteo¹⁵. Parece haver uma relação entre as concentrações séricas de alopregnanolona (metabólito ativo central da progesterona) e a gravidade dos sintomas pré-menstruais, porém pode ser apenas que mulheres com TDPM sejam mais sensíveis à alopregnanolona, independente dos seus níveis sanguíneos absolutos².

Flutuações de estrogênio e progesterona causam efeitos importantes na neurotransmissão do sistema nervoso central, especificamente nas vias serotoninérgicas, noradrenérgicas e dopaminérgicas. No hipotálamo, o estrogênio induz uma flutuação diária dos níveis de serotonina, enquanto que a progesterona aumenta seu metabolismo.

Há pouca evidência consistente sobre o envolvimento de outros fatores endócrinos, incluindo hormônios tireoidianos, testosterona, cortisol, prolactina, melatonina, aldosterona e endorfinas^{2,15}.

• **Serotonina:** dados recentes¹⁶ sugerem que as mulheres com transtornos de humor no período pré-menstrual possuem níveis de serotonina diminuídos, que podem estar associados aos sintomas de irritabilidade, humor deprimido, impulsividade e náuseas¹⁷. A resposta efetiva dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) também é uma forte evidência do envolvimento desse neurotransmissor. Cerca de 60% das pacientes com TDPM respondem ao tratamento com ISRS, logo, a serotonina de maneira isolada não é a única variável etiológica em todas as pacientes^{9,12}.

Estudos mostram uma possível alteração da sensibilidade do receptor 5HT1A em mulheres com disforia pré-menstrual¹⁸. Entretanto, as evidências apontam para mecanismos múltiplos envolvidos nesse transtorno. Diversos sintomas assemelham-se não apenas a quadros depressivos, mas também a quadros compulsivos e até mesmo psicóticos.

• **Ácido Gama Amino-Butírico (GABA):** é o principal neurotransmissor inibitório na patogênese da TDPM, no entanto, a importância e influência do GABA ainda é indefinida. Estudos encontraram níveis plasmáticos de GABA reduzidos durante a fase lútea em mulheres com TDPM⁹.

2. Circuitaria cerebral

Segundo Berman et al¹⁹, TDPM parece estar associado com uma diminuição da perda de substância cinzenta cerebelar com a idade. Apesar de este mecanismo ser incerto, o efeito acumulado de

sintomas cerebelares pode estar envolvido.

Segundo Baller et al⁴, a memória de trabalho anormal em pacientes com TDPM, principalmente por ativação do córtex dorso-lateral pré-frontal, está relacionada à gravidade do transtorno, aos sintomas, idade de início e impacto da doença. Estes resultados corroboram a teoria de que disfunção do córtex dorsolateral pré-frontal representa fator de risco para TDPM.

3. Alterações genéticas

Há evidências de que o TDPM seja um transtorno hereditário⁹, logo, a pesquisa por genes pode ser importante para o melhor entendimento da sua fisiopatologia. Steiner et al¹⁸ identificaram relação entre polimorfismo do gene transportador de serotonina e severidade dos sintomas no TDPM, enquanto Huo et al²⁰ identificaram variação do alelo em ESR¹, um gene do receptor alfa estrógeno em mulheres com TDPM.

4. Fatores ambientais e sócio-culturais

Causas ambientais podem estar relacionadas à TDPM, entre elas, ressalta-se o papel da dieta. Alguns alimentos parecem ter implicação no desenvolvimento dos sintomas, como chocolate, café, sucos de frutas e álcool. As deficiências de vitamina B6 e de magnésio também são consideradas. Porém, até o momento, o papel desses nutrientes na causa ou no tratamento não foi devidamente confirmado¹¹.

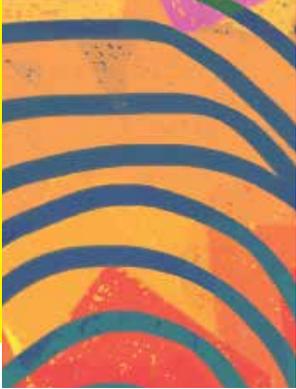
De uma perspectiva psicológica, mulheres com sintomas pré-menstruais possuem estratégias menos eficazes para lidar com o estresse. De uma perspectiva biológica, foram encontradas respostas desreguladas cardiovasculares e neuroendócrinas a estressores laboratoriais em mulheres com TDPM^{2,12}.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

Até o momento, nenhuma intervenção específica foi efetiva para tratar todas as pacientes, mas muitas opções estão disponíveis⁹.

O TDPM tem etiologias biológicas e psicossociais múltiplas, e seu tratamento deverá refletir a severidade dos sintomas e prejuízos apresentados. Na maioria das vezes, o envolvimento de uma equipe multidisciplinar integrada poderá ser necessário².

A paciente deverá entender o processo pelo qual está passando e, conforme os sinais e sintomas predominantes, algumas medidas gerais poderão ser úteis para aliviar os quadros moderados, como a atividade física e a prática de esportes e de atividades relaxantes¹¹.



A maioria dos estudos sistemáticos tem avaliado a eliminação das flutuações hormonais e supressão da ovulação ou a “correção” da desregulação dos neurotransmissores com medicamentos antidepressivos ou ansiolíticos¹¹.

1. Tratamento Hormonal Pílula Anticoncepcional Oral

Segundo Vigod e colaboradores², a associação de etinilestradiol (0,02mg) com drospirenona (3mg) administrada diariamente por 24 dias, com intervalo de 4 dias, somente deve ser feita em mulheres com TDPM que desejam anticoncepção, pois há riscos, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e hipertensão arterial¹³.

GnRH

Uma forma de supressão da ovulação é o uso de agonistas do GnRH, que tem ação de *downregulation* sobre os receptores de GnRH no hipotálamo, levando à diminuição da produção de FSH e LH pela glândula pituitária, resultando em níveis diminuídos de estrogênio e progesterona¹¹. Por levar a uma menopausa farmacológica, GnRH agonistas são reservados para pacientes com sintomas severos que não responderam a outros tratamentos. Com a menopausa-like, a paciente poderá apresentar sintomas físicos e psíquicos deste período⁹.

Estes fármacos são menos eficazes nas alterações do humor do que nos sintomas físicos. Além disso, estão associados a risco de cardiotoxicidade e osteoporose^{2,11,13}.

2. Psicofármacos

Algumas mulheres não respondem a tratamentos não farmacológicos e outras têm indicação imediata de tratamento medicamentoso, devido gravidade do quadro. Medicações serotoninérgicas, especificamente inibidores seletivos da recaptação da serotonina, tornaram-se o principal tratamento com estabelecida segurança e eficácia².

Até o momento, apenas três psicofármacos foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) – para o tratamento do TDPM: a Fluoxetina, a Sertralina e a Paroxetina. Estes medicamentos, todos ISRS, tiveram seu uso aprovado tanto para uso contínuo como intermitente^{2,5,11}.

A dose de Fluoxetina utilizada na maioria dos trabalhos foi de 20mg/dia, podendo variar até 60mg/dia. No entanto, dosagens maiores provocaram maior índice de abandono do tratamento em virtude dos efeitos colaterais¹³.

Segundo Halbreich e colaboradores, em estudo duplo cego

randomizado, a sertralina atuou melhor nos sintomas psíquicos e comportamentais do que nos físicos. Sua posologia varia entre 50 a 200mg/dia. A Paroxetina tem sido usada com uma dosagem inicial de 12,5mg/dia⁵.

Também há evidências de efetividade com o uso de fluvoxamina, citalopram, clomipramina, venlafaxina e duloxetina.

3. Psicoeducação e tratamentos comportamentais

Grupos de psicoeducação têm ajudado no melhor entendimento e aceitação da menstruação, mas não têm alterado o resultado final do tratamento².

Através de uma revisão sistemática, Lustky et al²¹ avaliaram a eficácia da terapia cognitivo comportamental no TDPM. Concluíram que, apesar da terapia cognitiva comportamental oferecer algum benefício, a magnitude dos efeitos é muito menor quando comparada com psicofármacos e técnicas de relaxamento².

4. Vitaminas e Minerais

Tentativas de associar deficiências de vitaminas e minerais ao TDPM têm sido inconclusivas. Níveis normais de magnésio sérico e vitaminas A, B6 e E têm sido observados⁹.

Existem algumas evidências de que a vitamina E possa modular a produção das prostaglandinas. Sua suplementação bloquearia a diminuição do ácido gama-linolêico, reduzindo sintomas dolorosos. Entretanto, segundo Chuong e Dawson²², não existe diferença entre o placebo e a vitamina E.

Níveis séricos de Cálcio podem estar diminuídos na fase pré-menstrual².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sofrimento e os prejuízos apresentados pelas pacientes com TDPM justificam a importância de se poder fazer um diagnóstico preciso e que indique o tratamento mais adequado para cada mulher.

As investigações a respeito da fisiopatologia parecem corroborar as teorias de sensibilidade e desregulação do sistema serotoninérgico a partir de flutuações dos hormônios sexuais. A inibição destas flutuações e o aumento da disponibilidade de serotonina na fenda sináptica parecem ser os tratamentos mais efetivos.

ARTIGO DE REVISÃO

por RENATA DEMARQUE¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CAVALSAN⁴, RENAN ROCHA⁵, AMAURY CANTILINO⁶, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

ARTIGO

Agradecimentos

Agradecemos à Associação Brasileira de Psiquiatria pelo apoio e esforços empregados na divulgação da Saúde Mental da Mulher.

Correspondência:

Joel Rennó Jr
Rua Teodoro Sampaio, 352 – conj 127 – Pinheiros
CEP 05406-000 São Paulo – SP
rennoj@terra.com.br

Recomendação de leitura complementar:

Rennó Jr J, Ribeiro HL. Tratado de Saúde Mental da Mulher. São Paulo, Atheneu, 2012.

Não há conflitos de interesse

Fonte de Financiamento Inexistente

Referências

- 1. Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder and the Brain. Am J Psychiatry. March 2013; 170: 248-252.
- 2. Vigod SN, Frey BN, Soares CN, Steiner M. Approach to Premenstrual Dysphoria for the Mental Health Practitioner. Psychiatr Clin North Am. 2010; 33: 257-72.
- 3. Carvalho VCP, Cantilino A, Carreiro NMP, Sá LF, Sougey EB. Repercussões do transtorno disfórico pré-menstrual entre universitárias. Rev. Psiquiatr RS. 2009; 31 : 105-111.
- 4. Baller EB, Wei SM, Kohn PD, Rubinow DR, Alarcon G, Schmidt PJ, Berman KF. Abnormalities of dorsolateral prefrontal function in women with premenstrual dys-

BAIRRAL

www.bairrall.com.br
R. 3003, 9-400, P. 4001
05-3003-2000 FAX:
bairrall@bairrall.com.br

A PSIQUIATRIA HOSPITALAR DO FUTURO
HOJE

Market o CTR de youm - E-Web*Acti co CPA 88-140

TPDC	APP	MI	CEr	QpM	PrMa	QpM	ECT	OMM	SMg	Inti	QpM	EDU
TRATAMENTO PSIQUIATRIA HOSPITALAR EM URGÊNCIA	TRATAMENTO PSIQUIATRIA	HÓSPEDAGEM HOSPITALAR	TRATAMENTO PSIQUIATRIA EM URGÊNCIA									



JERÔNIMO DE ALMEIDA M. RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

⁷Médico Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Pesquisador do Grupo de Psiquiatria – Transtornos Relacionados ao Puerpério, pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Professor Associado do Centro de Estudos José de Barros Falcão (CEJBF). ⁸Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Mestre em Farmacologia e Bioquímica Molecular. Membro fundador do Serviço de Saúde Mental da Mulher do HC-UFGM, do Ambulatório de Acolhimento e Tratamento de Famílias Incestuosas (AMEFI, HC-UFGM), da Seção de Saúde Mental da Mulher da WPA e da International Association of Women's Mental Health. ⁹Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria e Psiquiatria Forense pela ABP-AMB-CFM. Doutorado em Bioética pela Universidade do Porto – CFM. Psiquiatra da Secretaria de Saúde do Distrito Federal – SES-DF. Diretor Científico do PROPSIQ. Presidente da ABP-2010/2013.

phoric disorder: a multimodal neuroimaging study. *AM J Psychiatry*, 2013; 170:305-314.

- 5. Diegoli M S C, Demarque R, Bogar M. Transtorno Disfórico Pré-Menstrual: Abordagem Conjunta da Ginecologia e Psiquiatria, em: Rennó Jr J, Ribeiro H L. Tratado de saúde mental da mulher. São Paulo, Atheneu, 2012, 163-174.
- 6. Epperson CN, Steiner M, Hartlage AS, Eriksson E, Schmidt PJ, Jones I, Yonkers KA. Premenstrual Dysphoric Disorder Evidence for a New Category for DSM V. *Am J Psychiatry* 2012; 169:465-475.
- 7. Valadares GC, Ferreira LV, Correa Filho H, Romano-Siva MA. Transtorno disfórico pré-menstrual revisão – conceito, história, epidemiologia e etiologia. *Rev. Psiquiatr. Clín.* 2006; 33: 117-123.
- 8. CarvalhoVCP, Cantilino A, Gonçalves CRK, Moura RT, Sougey EB. Prevalência da síndrome de tensão pré-menstrual e do transtorno disfórico pré-menstrual entre estudantes universitárias. *Neurobiologia*. 2010; 73: 41-59.
- 9. Kaur G, Gonsalves L, Thacker HL. Premenstrual dysphoric disorder: A review for the treating practitioner. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71: 303-21.
- 10. Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci*. 2008; 33: 291-301.
- 11. Brillhante AVM, Bilhar APM, Carvalho CB, Karbage SAL, Pequeno Filho EP, Rocha ES. *Femina*. 2010; 38: 373-78.
- 12. Teng CT, Vieira Filho AHG, Artes R, Gorenstein C, Andrade LH, Wang YP. Premenstrual dysphoric symptoms amongst Brazilian college students: factor structure and methodological appraisal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 51-56.
- 13. Rennó Jr J, Demarque R. Transtorno Disfórico Pré-Menstrual, em: Urbanetz AA, Luz SH. Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia. 2012;9: 35-55.
- 14. Inoue Y, Terao T, Iwata N, Okamoto K, Kojima H, Okamoto T, et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology*, 2007;190: 213–9.
- 15. Rapkin AJ, Akopians AI. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.

Menopause International. 2012; 18:52-59.

- 16. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 :55-99.
- 17. Young SA, Hurt PH, Benedek DM, Howard RS. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry*. 1998. 59:76-80.
- 18. Steiner M, Dunn EJ, MacDougall M, et al. Serotonin transporter gene polymorphism, free testosterone, and symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry*.2002;51-91S.
- 19. Berman SM, London ED, Morgan M, Rapkin AJ. Elevated gray matter volume of the emotional cerebellum in women with premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2013; 146:266-271.
- 20. Huo L, Straub RE, Schmidt PJ, et al. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol Psychiatry*. 2007;62:925-33.
- 21. Lustyk MKB, Gerrish WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: A systematic review. *Arch Womens Ment Health*. February. 2009; 12:85-96.
- 22. Choung CJ, Dawson EB. Critical evaluation of nutritional factors in the pathophysiology and treatment of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 1992.35:679-92