

DETERMINAÇÃO DOS LIMIARES DE PERCEPÇÃO SENSORIAL E DE RESPOSTA MOTORA NAS DIFERENTES FASES DO CICLO MENSTRUAL

BARBOSA MB, MONTEBELO MIL E GUIRRO ECO

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, SP - Brasil

Correspondência para: Elaine Caldeira de Oliveira Guirro, Rodovia do Açúcar, Km 156, Taquaral, CEP 13400-911, Piracicaba, SP – Brasil, e-mail: ecguirro@unimep.br

Recebido: 23/11/2006 - Revisado: 31/05/2007 - Aceito: 30/07/2007

RESUMO

Objetivo: Identificar a variação de percepção sensorial e resposta motora nas diferentes fases do ciclo menstrual (CM). **Método:** 30 mulheres com idade entre 18 e 40 anos ($23,7 \pm 3,60$), com índice de massa corporal entre 18,5 e 25kg/m² ($21,15 \pm 2,32$) e CM entre 21-35 dias participaram do estudo. Utilizou-se um gerador de pulso com correntes elétricas pulsadas, frequência de 50Hz e fases variando em 20 (B20), 50 (B50), 100 (B100), 300 (B300), 500 (B500), 1000 (B1000) e 3000 μ s (B3000). O limiar de percepção sensorial (LPS) foi identificado como a primeira sensação de corrente ao aumento da intensidade e o limiar de resposta motora (LRM) como a mínima contração muscular detectada. Realizaram-se cinco coletas, sendo uma em cada fase: fase 1- menstrual (F1), fase 2- proliferativa (F2), fase 3- ovulatória (F3), fase 4- lútea (F4) e fase 5- pré-menstrual (F5). A análise dos dados constou do teste de Friedman seguido do teste de Rank, realizados no programa Bioestat 4.0[®], com nível de significância de 5%. **Resultados:** O LPS foi menor na F5 quando comparado às demais fases menstruais, para as correntes B20, B300, B500, B1000, B3000. Para o LRM houve diferença nas correntes B20, B50, B500 e B1000 entre todas as fases com a F5; na corrente B100, entre a F1 e F5; e nas correntes B300 e B3000 entre F1, F2 e F3 com a F5. **Conclusões:** O limiar de percepção sensorial e a resposta motora variaram sistematicamente através das fases do CM, influenciando o comportamento sensório-motor.

Palavras-chave: ciclo menstrual; estrogênio; progesterona; estimulação elétrica nervosa transcutânea.

ABSTRACT

Determination of sensory perception and motor response thresholds in different phases of the menstrual cycle

Objective: To identify the variation of sensory perception and motor response in the different phases of the menstrual cycle. **Method:** Thirty women aged 18 to 40 years old (23.7 ± 3.60), with body mass index between 18.5 and 25kg/m² (21.15 ± 2.32) and menstrual cycle of 21-35 days, participated in this study. A pulse generator was used, with pulsed electric current frequency of 50Hz and variable phases of 20 (L20), 50 (L50), 100 (L100), 300 (L300), 500 (L500), 1000 (L1000) and 3000 μ s (L3000). The threshold of sensory perception (TSP) was identified as the first sensation of increased current intensity and the threshold of motor response (TMR) as the minimum muscle contraction detected. Five collections were done, at each of the following phases: phase 1- menstrual (P1), phase 2- follicular (P2), phase 3- ovulatory (P3), phase 4- luteal (P4) and phase 5- premenstrual (P5). The data analysis consisted of the Friedman test followed by the Rank test, carried out in the BioStat 4.0[®] software, with a significance level of 5%. **Results:** The TSP was lower in P5 than in the other menstrual phases, for the L20, L300, L500, L1000 and L3000 currents. For the TMR, there was difference in the L20, L50, L500 and L1000 currents between P5 and all other phases; in the L100 current, between P1 and P5; and in the L300 and L3000 currents for P1, P2 and P3 versus P5. **Conclusions:** The thresholds of sensory perception and motor response varied systematically through the phases of the menstrual cycle, thus influencing motor-sensory behavior.

Key words: menstrual cycle; estrogen; progesterone; electrical stimulation of transcutaneous nerves.

INTRODUÇÃO

Por muitos anos, o gênero feminino foi considerado um fator de exclusão das pesquisas científicas devido à instabilidade fisiológica decorrente da variação hormonal do ciclo menstrual (CM)^{1,2}.

No entanto, a descoberta de que os hormônios sexuais femininos, em especial o estrogênio (E₂) e a progesterona (P₄), além de função reprodutiva, podem exercer efeitos neuroativos de modulação sobre as funções cerebrais³, vêm levantando uma nova vertente a respeito da mulher e de seu ciclo reprodutivo, apresentando-se como uma possível fonte de reposta às inúmeras dúvidas relacionadas à especificidade feminina.

Pesquisadores sugerem que os níveis séricos dos esteróides sexuais no plasma sanguíneo, ao longo das fases menstruais, e suas relações com receptores específicos localizados em diversas regiões cerebrais são capazes de influenciar respostas corporais⁴. Tais evidências são ainda fortalecidas, ao se considerar a alta prevalência da mulher, em idade reprodutiva, para doenças de caráter crônico e comportamental, como fibromialgia, artrite reumatóide, disfunções temporomandibulares e desordens do humor; além da maior sensibilidade a testes epidemiológicos e experimentais, quando comparada ao gênero masculino⁵.

Na literatura, observa-se que estudos tentam analisar as diferentes respostas fisiológicas, físicas e comportamentais ao longo das fases menstruais. Contudo, as pesquisas existentes possuem pouca consistência na apresentação dos resultados e extensa divergência e contradições entre as metodologias aplicadas⁶.

Dentre as muitas respostas influenciadas pelos hormônios sexuais femininos, estão as variações de percepção sensorial e de resposta motora, que são de extrema relevância na área clínica, uma vez que a estimulação de nervos sensitivos e motores influencia o processo de reabilitação de diversas doenças.

Considerando que a estimulação elétrica nervosa transcutânea apresenta-se como um dos recursos mais confiáveis e eficazes para a reabilitação neuromuscular e a grande variabilidade de tipos de correntes elétricas aplicáveis é válido analisar as variações dos limiares nervosos ao longo das fases menstruais, com diferentes parâmetros, na tentativa de obter uma estimulação mais agradável em algumas fases.

Frente ao exposto, este estudo tem por objetivo avaliar, por meio de variadas correntes eletroterapêuticas, o limiar de percepção sensorial e de resposta motora em diferentes fases menstruais de mulheres eumenorréicas, a fim de se permitir condutas fisioterapêuticas mais específicas e intervenções mais seguras e eficazes.

METODOLOGIA

Sujeitos

Inicialmente, foram recrutadas, mediante convite, 40 voluntárias, porém 10 foram excluídas, sendo 06, por irregularidades menstruais; 02, por índice de massa elevado e 02, por abstenção em alguma das coletas. A amostra final constou de 30 mulheres, brancas, sedentárias, não-fumantes, com idade entre 18 e 40 anos ($23,7 \pm 3,60$), índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 25kg/m² ($21,15 \pm 2,32$) e CM regular e constante entre 21-35 dias^{7,8}. Foram incluídas no estudo mulheres sem história de doenças crônicas endócrinas, neurológicas, psiquiátricas, uroginecológicas ou musculoesqueléticas de membro superior, de gravidez ou processo de amamentação, há pelo menos 06 meses e que não utilizassem medicação sistêmica ou hormonal. Todas as voluntárias assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conduzido de acordo com o Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Metodista de Piracicaba sob o protocolo 64/05.

Todas foram orientadas a não modificarem comportamento alimentar⁹, não ingerirem produtos com cafeína: café, chá, chocolate¹⁰ e bebidas alcoólicas^{4,11}, ou medicamentos sistêmicos¹² nas 24 horas que antecediam o experimento.

Procedimento

Para coleta de dados foi utilizado um gerador de pulso Dualpex 961[®], da marca Quark, selecionando-se sete tipos de correntes terapêuticas, caracterizadas como correntes elétricas pulsadas de frequência fixa em 50Hz, tendo, como pulso básico, onda quadrática bifásica, simétrica e fases variando em 20, 50, 100, 300, 500, 1000 e 3000 μ s.

Utilizaram-se dois eletrodos de silicone-carbono, novos, medindo 5x3cm, acoplados à pele com 1ml de gel hidrossolúvel cada, dispostos sobre os ventres dos músculos flexores do punho e dedos do membro não-dominante. A colocação dos mesmos obedeceu ao sentido longitudinal das fibras musculares, sendo o primeiro acoplado a uma distância de 4cm da interlinha articular do cotovelo, e o segundo fixado a 4cm do primeiro¹³, por meio de fita adesiva hipoalergênica, respeitando ao dermatomo C6-8¹⁴. O instrumento para estimulação foi calibrado antes, durante e após o experimento por meio de osciloscópio digital (Tektronix TDS 210).

Cada voluntária foi avaliada em cinco diferentes momentos, definidos como fases menstruais, contadas a partir do primeiro dia da menstruação, em que fase menstrual correspondeu aos dias 1°-5° (F1); fase folicular, dias 6°-11° (F2); fase ovulatória, dias 12°-16° (F3); fase lútea,

dias 17°-23° (F4) e fase pré-menstrual, dias 24°-28° (F5)¹⁵. Na existência de ciclos mais longos ou mais curtos, dentro da regularidade, houve diferenciação proporcional e individual, com acréscimo ou subtração de dias extras no período folicular, considerado período de variabilidade do CM^{2,3,7}.

O método utilizado para identificar as fases do ciclo de cada voluntária foi por intermédio de informação de pelo menos seis ciclos menstruais precedentes, seguindo o método do calendário proposto por Lamprecht e Gummer-Strawn¹⁶, e dos dias fixos, descrito por Arévalo, Sinal e Jennings¹⁷ e confirmação de regularidade por, pelo menos, seis ciclos menstruais posteriores¹⁸. A estimativa deu-se pela média da soma de todos os ciclos analisados⁸.

Definidas individualmente as fases, o experimento foi realizado sempre no(s) dia(s) médio(s) de cada fase, portanto cada voluntária possuía seu dia específico de coleta, e a fase de início experimental coincidiu com a fase menstrual (F1) para 8 mulheres, fase proliferativa (F2) para 6, fase ovulatória (F3) para 4, fase lútea (F4) para 7 e fase pré-menstrual (F5) para 5 mulheres.

As voluntárias passaram por um treinamento prévio com a finalidade de familiarização com o procedimento e instrução quanto ao julgamento ideal dos limiares^{4,6,12,15}.

Todas receberam informação criteriosa sobre a aplicação de estímulos elétricos e para relatar a sensação da corrente e a contração muscular evocadas ao estímulo nas diferentes condições testadas.

Antes de iniciar a coleta, realizou-se um sorteio da ordem seqüencial da aplicação das correntes elétricas. Em seguida, a voluntária recebeu orientação para relatar a primeira e qualquer sensação de passagem da corrente, referente ao aumento da intensidade e momento identificado como limiar de percepção sensorial¹⁵. Posteriormente, a intensidade continuou sendo aumentada com a finalidade de identificar, pela inspeção visual ou palpação, a mínima, porém nítida, contração muscular, que foi entendida como limiar de resposta motora¹⁴.

O aumento da intensidade manteve o mesmo ritmo, e a deflagração dos limiares foi seqüencial e ininterrupta. Os valores dos limiares respeitaram as especificações técnicas do equipamento, variando de 0-60mA.

Após a detecção dos dois limiares nervosos com a primeira corrente elétrica selecionada, a amplitude foi reduzida a zero, e o mesmo procedimento repetido imediatamente após 1 minuto de repouso, período em que os parâmetros eram modificados de acordo com a segunda corrente sorteada e, assim, sucessivamente até se aplicarem os sete diferentes tipos de correntes elétricas.

Ao final da seqüência completa de correntes, deu-se um intervalo de 15 minutos para que o procedimento fosse repetido por mais duas vezes para obtenção de uma média.

Análise estatística

Inicialmente foi realizada a estimativa ideal da amostra pelo programa *Graphpad Statemat 2.0 (Power test)* que, com poder de teste de 90% e erro alfa de 0,05, indicou n= 16 voluntárias. Todos os dados foram considerados não-paramétricos pelo teste estatístico de Shapiro-Wilk e, em seguida, foram analisados pelo teste de Friedman, seguido do teste de RANK, disponível no programa Bioestat 4.0 * p< 0,05.

RESULTADOS

O limiar de percepção sensorial (LPS) apresentou diferença significativa (*p< 0,05) para as correntes de 50Hz com fases de 20µs (B20), 300µs (B300), 500µs (B500), 1000µs (B1000) e 3000µs (B3000) com valores mais elevados na fase proliferativa (F2) – (26,69-31,43, 43,00, 28,80, 18,30; 5,02-6,28, 9,30, 5,45, 2,60; 4,06-4,86, 7,60, 4,00, 2,60; 3,21-3,58, 4,60, 3,30, 2,30; 2,27-2,68, 4,00, 2,30, 1,60) e mais baixos na fase pré-menstrual (F5) – (23,67-28,01, 39,00, 23,60, 17,00; 4,14-5,25, 8,00, 4,15, 2,60; 3,27-4,03, 6,30, 3,30, 2,00; 2,49-2,85, 3,60, 2,60, 2,00; 1,77-2,06, 3,00, 2,00, 1,00) respectivamente às correntes supracitadas, com valores expressos em intervalo de confiança superior e inferior, mediana e desvios máximo e mínimo. Observaram-se, ainda, diferenças entre a fase menstrual (F1) – (4,68-5,93, 10,00, 5,00, 3,00; 3,81-4,70, 4,00, 2,60, 2,85; 3,61-2,11, 2,52, 3,60, 1,00) e F5 nas correntes B300, B500 e B3000; entre a fase ovulatória (F3) – (4,60-6,01, 11,00, 5,00, 2,60; 3,75-4,72, 8,30, 4,00, 2,60) e F5 para as correntes B300 e B500; e entre a fase lútea (F4) – (3,74-4,55, 6,60, 4,00, 2,60) e F5 para a corrente B500, mantendo sempre os menores valores na F5 (Figura 1).

Para o limiar de resposta motora (LRM), observaram-se diferenças entre as fases menstruais para todas as correntes analisadas. Nas correntes B20, B50, B500 e B1000, a variação ocorreu entre as F1 (52,09-56,40, 60,00, 54,30, 43,00; 28,70-33,97, 52,00, 30,30, 20,30; 7,82-9,17, 12,60, 8,15, 5,60, 6,05-7,25, 10,00, 6,45, 4,00), F2 (53,64-57,70, 60,00, 57,95, 41,60; 28,32-33,54, 50,00, 31,65, 19,00; 8,04-9,52, 14,60, 8,45, 6,30; 6,18-7,55, 11,60, 6,60, 4,60), F3 (51,34-57,21, 60,00, 59,15, 30,00; 30,02-35,84, 47,30, 33,15, 16,60; 7,76-9,47, 14,00, 8,15, 4,30; 5,75-7,29, 12,30, 6,30, 3,00) e F4 (52,38-56,76, 60,00, 55,95, 40,60; 29,35-34,30, 46,30, 30,00, 22,60; 7,64-9,34, 17,60, 8,15, 6,00; 6,00-7,41, 13,30, 6,30, 4,30) com a fase 5 (48,23-53,23, 60,00, 52,30, 38,30; 25,90-29,53, 42,60, 27,15, 19,30; 6,68-7,85, 11,60, 7,15, 5,00; 5,12-5,98, 8,00, 5,60, 3,30) às correntes elétricas respectivamente. Para a corrente B100, apenas a F1 (17,55-20,57, 32,30, 17,45, 13,60) diferiu da F5 (16,25-19,01, 31,30, 17,00, 12,30). E os limiares das correntes B300 e B3000

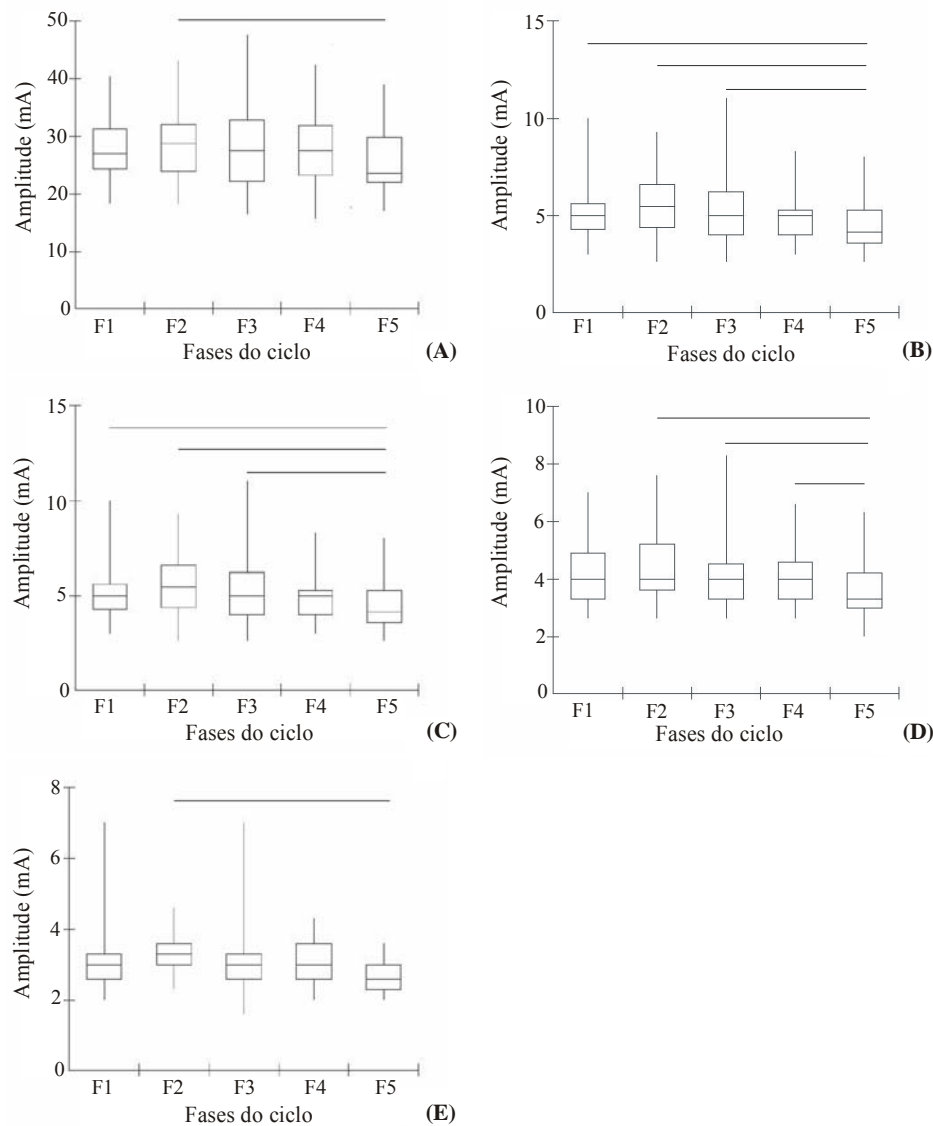


Figura 1. Mediana do limiar de percepção sensorial (LPS) ao longo das cinco fases do ciclo menstrual (CM): menstrual (F1), proliferativa (F2), ovulatória (F3), lútea (F4) e pré-menstrual (F5) para as correntes de 50Hz e fases de 20 μ s (A), 300 μ s (B), 500 μ s (C), 1000 μ s (D) e 3000 μ s (E); Conexões indicam significância de 5%, n= 30.

entre F1 (9,41-11,02, 16,30, 10,00, 7,00; 4,75-5,73, 8,30, 5,30, 3,00), F2 (9,47-11,34, 17,60, 9,80, 7,30; 5,06-6,12, 9,30, 5,30, 3,00) e F3 (9,58-11,52, 17,60, 10,30, 6,30; 4,46-5,85, 9,60, 5,00, 2,00) com a F5 (8,52-10,47, 15,30, 8,45, 7,60; 4,75-5,23, 7,00, 4,00, 2,00), também com menores valores para F5 (Figura 2).

DISCUSSÃO

Para obter uma maior homogeneidade da amostra e apresentar resultados mais fidedignos, diversos fatores que influenciam as características do ciclo menstrual (CM), como: etnia, idade, atividade física, estação do ano, composição corporal e hábitos alimentares, bem como os processos de eletroestimulação, como: tipos de correntes, formas de onda

e temperatura e umidade do ambiente foram previamente considerados, respeitando os dados explanados na literatura e em estudos-piloto.

Os dados encontrados indicaram que os limiares nervosos variaram sistematicamente durante as fases do ciclo menstrual (CM), concordando com as afirmações de Hampson e Kimra¹⁹ de que a velocidade das funções sensorio-motoras se altera com as oscilações hormonais ao longo das fases menstruais.

Os menores LPS foram observados na fase pré-menstrual para todas as condições eletroterapêuticas testadas. Os resultados, com diferenças significativas, relacionaram as correntes, B20, B300, B500, B1000, B3000. Além disso, para essas correntes, os maiores limiares foram observados na fase proliferativa, demonstrando que a sensibilidade a

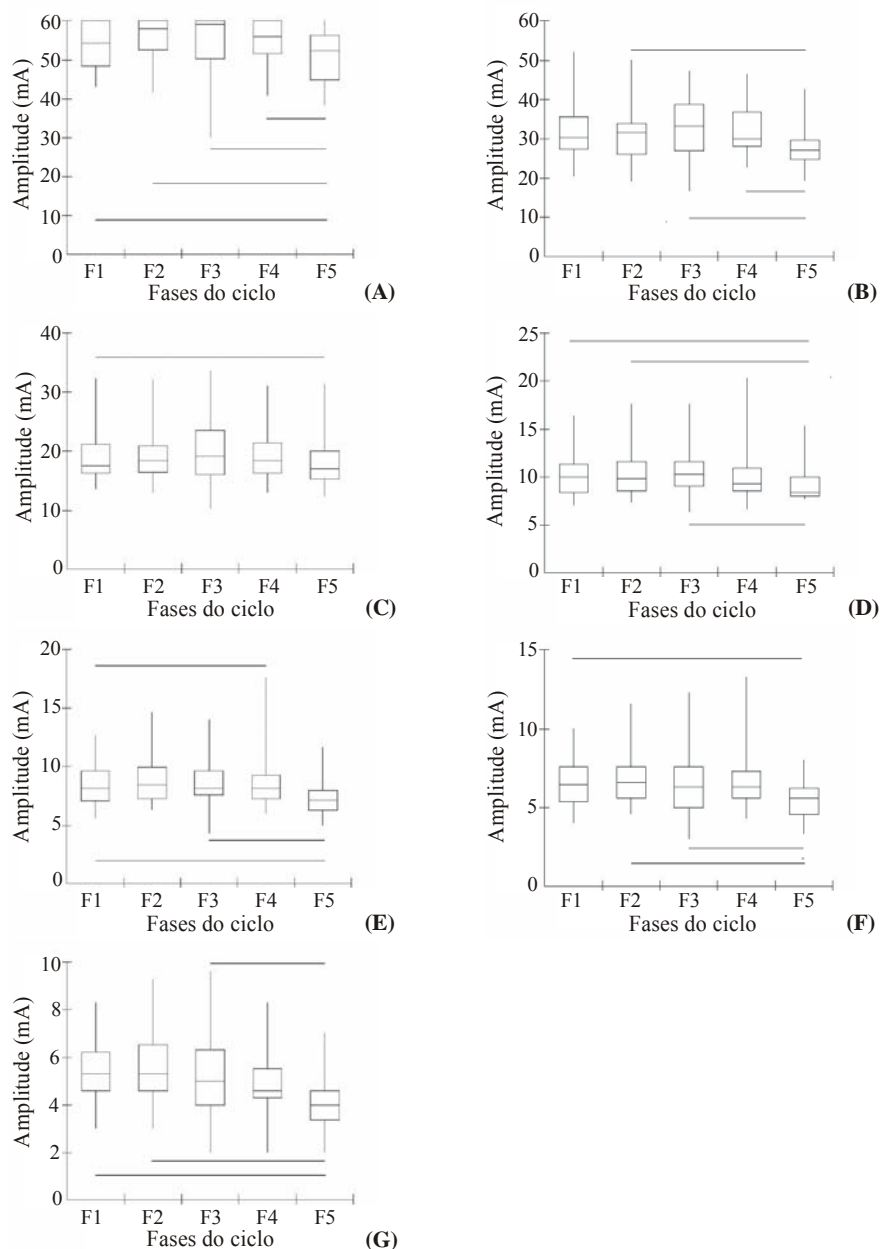


Figura 2. Mediana do limiar de resposta motora (LRM) ao longo das cinco fases do ciclo menstrual (CM): menstrual (F1), proliferativa (F2), ovulatória (F3), lútea (F4) e pré-menstrual (F5) para as correntes de 50Hz e fases de 20µs (A), 50µs (B), 100µs (C), 300µs (D), 500µs (E), 1000µs (F) e 3000µs (G). Conexões indicam significância de 5%, n= 30.

estímulos nervosos varia, apresenta valores mais altos quando os níveis de estrogênio (E_2) são mais elevados²⁰.

Uma pesquisa²¹ utilizando estimulação elétrica transcutânea para avaliar variações de percepção sensorial com três diferentes correntes (5Hz, 250Hz e 2000Hz) observou que, entre as fases proliferativa (7º dia após a menstruação) e lútea (21º dia após a menstruação), não houve alteração de resposta. No entanto, quando os sujeitos foram gestantes, notou-se que o limiar apresentou-se aumentado para fibras mielinizadas, atribuindo esse dado aos altos níveis de progesterona (P_4) e de opióides endógenos durante a gravidez.

Uma vez que E_2 e P_4 são capazes de influenciar o sistema de opióides endógenos (endorfinas, encefalinas, beta-endorfinas, meta-encefalinas), contribuindo de forma analgésica²², é possível que o declínio brusco dos mesmos diminua as influências sob tais substâncias e caracterize sensibilidade aumentada na fase pré-menstrual¹⁰.

Acredita-se também que o declínio da P_4 ao final da fase lútea e durante toda a fase pré-menstrual aumente os quadros de ansiedade e demais sintomas comuns à síndrome pré-menstrual (SPM), influenciando negativamente a percepção sensorial²³.

Outro fator que pode explicar os altos limiares na fase proliferativa e baixos limiares na fase pré-menstrual provém da relação do E_2 com o sistema límbico. De acordo com Edward et al.²⁴, altos níveis de E_2 têm grande influência sob as regiões hipocâmpais e dos núcleos paraventriculares em virtude da grande concentração de receptores específicos nas membranas neuronais internas. Em outras palavras, a alta concentração de receptores de E_2 parece permitir modificações na ação de neurotransmissores capazes de diminuir a descarga de ação, conseqüentemente, controlando as atividades emocionais e comportamentais, ao passo que, inversamente, acentuam as respostas comuns à fase pré-menstrual (ansiedade, labilidade emocional e irritabilidade).

O limiar de resposta motora apresentou variação ainda mais significativa entre as fases menstruais, com valores mais elevados observados na fase proliferativa e ovulatória, e os mais baixos valores na fase pré-menstrual. Notaram-se, ainda, variações da fase menstrual com a pré-menstrual para todas as correntes, e da fase lútea com a pré para B20, B50, B500 e B1000, concordando com a maioria das informações literárias que avaliam os efeitos dos hormônios sexuais sob o sistema neuromuscular.

Estudos de Woolley²⁵ apontam que as explicações estão relacionadas aos possíveis efeitos genômicos do E_2 e de sua função excitatória sobre as regiões corticais relacionadas à contração muscular.

Inghilleri et al.²⁶ observaram que o potencial motor evocado é progressivamente aumentado de acordo com o crescimento paralelo do E_2 ao longo das fases. Os autores sugerem que a interação do E_2 com o receptor do glutamato aumenta a excitabilidade hipocâmpal, tanto pela abertura dos canais de sódio quanto por uma ação indireta no aumento da densidade de espinhas dendríticas e sinapses particularizadas.

As elevações dos níveis de E_2 na fase proliferativa e pico na fase ovulatória influenciam o comportamento motor por uma ação permissiva nos mecanismos excitatórios do córtex motor²⁷, facilitando a execução das funções sensorio-motoras, incluindo as atividades que exigem atenção e coordenação²⁸.

Além disso, notou-se que a performance física das mulheres atletas é melhor durante o período folicular e pior nas fases pré-menstrual e nos primeiros dias da menstruação²⁹.

O fato de terem sido observadas variações entre a fase menstrual e pré-menstrual deve-se, também, às diferenças das condições plasmáticas hormonais. A fase menstrual apresenta um crescente aumento de E_2 com o avançar dos dias, já caracterizando períodos de facilitação. Já as diferenças entre fase lútea e pré-menstrual podem ser explicadas pelas ações inibitórias da progesterona (P_4), que facilita a abertura dos canais de cloro e prolonga a ação inibitória do neurotransmissor GABAA sobre os neurônios do córtex motor³⁰.

Com base nos achados da pesquisa, conclui-se que as condições hormonais do ciclo menstrual influenciam as funções sensorio-motoras de mulheres eumênorréicas, uma vez que essas apresentaram limiares de percepção sensorial e resposta motora mais baixas na fase pré-menstrual. Sugere-se, assim, maior atenção com as fases menstruais de mulheres em idade reprodutiva na busca de condições favoráveis à utilização da estimulação elétrica nervosa transcutânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arendt-Nielsen L, Bajaj P, Drewes AM. Visceral pain: gender differences in response to experimental and clinical pain. *Eur J Pain*. 2004;8(5):465-72.
2. Fridén C. Neuromuscular performance and balance during the menstrual cycle another influence of premenstrual symptoms [dissertação]. Stockholm (SE): KnogI Carolinka Medico Chirrgiska-Institute; 2004.
3. Walpurger V, Pietrowsky R, Kirschbaum C, Wolf OT. Effects of the menstrual cycle on auditory event-related potentials. *Horm Behav*. 2004;46(5):600-6.
4. Tassorelli C, Sandrini G, Cecchini AP, Nappi RE, Sances G, Martignoni E. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom Med*. 2002;64(4):621-6.
5. Wiesenfeld-Halin Z. Sex differences in pain perception. *Gen Med*. 2005;2(3):137-45.
6. Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain*. 1997;71(2):187-97.
7. Riley JL, Robison ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 1999;81(3):225-35.
8. Creinin MD, Keveline S, Meyn LA. How regular is regular? An analysis of menstrual cycle regularity. *Contraception*. 2004;70(4):289-92.
9. Machado RB, Tachotti F, Cavebague G, Maia E. Effects of two different oral contraceptives on total body water: a randomized study. *Contraception*. 2006;73(4):344-7.
10. Straneva PA, Maixner W, Pedersen CA, Costello NL, Girdler SS. Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol*. 2002;21(4):358-67.
11. Fernández G, Weis S, Stoffel-Wagner B, Tendolkar I, Reber M, Beyenburg S, et al. Menstrual cycle dependent neural plasticity in the adult human brain is hormone, task, and region specific. *J Neuro*. 2003;23(9):3790-5.
12. Bajaj P, Arendt-Nielsen L, Bajaj P, Madsen H. Sensory changes during the ovulatory phase of the menstrual cycle in healthy women. *Eur J Pain*. 2001;5(2):135-44.
13. Alon G, Kantor C, Ho HS. Effects of electrode size on basic excitatory responses and on selected stimulus parameters. *J Orthop Sports Phy Ther*. 1994;20(1):29-35.

14. Lund I, Lundeberg T, Kowalski J, Svensson E. Gender differences in electrical pain threshold responses to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Neurosci Lett*. 2005;375(2):75-80.
15. Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Corner SD. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J Pain*. 2006;7(3):151-60.
16. Lamprecht VM, Grummer-Strawn L. Development of new formulas to identify the fertile time of the menstrual cycle. *Contraception*. 1996;54(6):339-43.
17. Arevalo M, Sinai I, Jennings V. A fixed formula to define the fertile window of the menstrual cycle as the basis of simple method of natural family planning. *Contraception*. 1999;60(6):357-60.
18. Hapidou EG, de Cantazaro D. Pain sensitivity in dysmenorrheic and non-dysmenorrheic women over the course of the menstrual cycle. *Pain*. 1988;34:277-83.
19. Hampson E, Kimra D. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual – spatial skills. *Behav Neurosci*. 1988;102(3):456-9.
20. Shugrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a “sex hormone”: novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol*. 2000;21:95-101.
21. Oshima M, Ogawa R, Menkes DL. Current perception threshold increases during pregnancy but does not change across menstrual cycle. *J Nippon Med Sch*. 2002;69(1):19-23.
22. Gordon FT, Soliman MRI. The effects of estradiol and progesterone on pain sensitivity and brain opioid receptors in ovariectomized rats. *Horm Behav*. 1996;30(3):244-50.
23. Smith SS. Female sex steroid hormones: from receptors to networks to performance-actions on the sensorimotor system. *Pain*. 1994;44(1):55-86.
24. Edwards HE, Burnham WM, Mendonça A, Bowlby DA, Lusky NJ. Steroid hormone effect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain Res*. 1999;838(1-2):136-50.
25. Woolley CS. Effects of estrogen in the CNS. *Curr Opin Neurobiol*. 1999;9:349-54.
26. Inghilleri M, Conte A, Curá A, Frasca V, Lorenzano C, Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(5):1063-8.
27. Lee H, Nakajima ST, Chen ST, Tood HE, Overstreet JW, Lasley BL. Difference in hormonal characteristics of contraceptive versus nonconceptive menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2001;75:549-53.
28. Beatty WW. Gonadal hormones and sex differences in non-reproductive behaviors in rodents: organizational and activational influences. *Horm Behav*. 1979;12:112-63.
29. Merkle JN. The effect of phases of the menstrual cycle on frontal plane knee kinematics during landing [dissertação]. Texas (US): Texas Uni; 2005.
30. Smith MJ, Kell JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*. 1999;53(9):2069-72.