

Insônia na menopausa e perimenopausa – características clínicas e opções terapêuticas

Insomnia during menopause and perimenopause – clinical characteristics and therapeutic options

CLAUDIO N. SOARES¹

Resumo

Transtornos do sono e insônia são mais frequentemente observados entre as mulheres do que entre os homens durante a vida adulta. Entre outros fatores, especula-se que alta comorbidade psiquiátrica para transtornos afetivos e ansiosos entre as mulheres contribua para maior ocorrência de insônia. Além disso, períodos de intensa variabilidade hormonal (por exemplo, gestação e puerpério, perimenopausa) parecem estar relacionados com maior incidência de insônia e de transtornos respiratórios do sono entre as mulheres. Estudos populacionais sugerem que a transição menopausal constitui um período de maior risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos, vasomotores e de insônia. Este artigo examina os fatores clínicos e hormonais que contribuem para a ocorrência de insônia durante a peri e a pós-menopausa. Opções terapêuticas são discutidas, incluindo técnicas cognitivo-comportamentais, tratamentos hormonais, agentes hipnótico-sedativos, antidepressivos e tratamentos de medicina alternativa.

Palavras-chave: Insônia, mulheres, menopausa, hipnóticos, estrógenos.

Abstract

Sleep disturbances and insomnia are more commonly observed in adult females than in adult males. It has been speculated that comorbid depression and anxiety among females may contribute to a higher incidence of insomnia. In addition, periods of intense hormonal variability (e.g.; pregnancy/postpartum, menopause transition) appear to be associated with higher incidence of sleep disturbances in females. Epidemiologic studies suggest that the menopausal transition constitutes a period of heightened risk for the occurrence of depressive symptoms and vasomotor complaints, as well as insomnia. This article reviews the clinical and hormone factors that may play a role for the development of insomnia during the menopausal transition and postmenopause. Treatment options are critically reviewed, including cognitive-behavioral techniques, hormonal treatments, hypnotics, antidepressants, and complimentary/alternative medicine.

Key-words: Insomnia, women, menopause, hypnotics, estrogens.

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

¹ Director, Women's Health Concerns Clinic, St. Joseph's Healthcare Hamilton. Associate Professor, Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, McMaster University – Ontario, Canada

Endereço para correspondência: Claudio N. Soares MD, PhD. Director, Women's Health Concerns Clinic, 301 James St South, FB #638, Hamilton, ON L8P 3B6, Canada. E-mail: csoares@mcmaster.ca

Introdução

Insônia é comumente observada em todas as fases da vida adulta. Estudos epidemiológicos sugerem que cerca de 15% da população em geral sofre de insônia crônica, enquanto 20% a 40% podem apresentar sintomas de insônia de forma intermitente (Shochat *et al.*; 1999). Entre os adultos, as mulheres apresentam risco significativamente maior para quadros de insônia – cerca de 30% a 80% mais frequentes entre as mulheres do que entre os homens (Ohayon, 2002; Krystal, 2004; Soares, 2005).

Diversos fatores podem contribuir para a maior ocorrência de insônia ou distúrbios do sono entre as mulheres, pois apresentam o risco maior para desenvolver comorbidades, tais como quadros depressivos ou ansiosos, sendo que esses quadros são comumente acompanhados de transtornos do sono (Breslau *et al.*; 1996; Fava, 2004). Além disso, períodos de intensa flutuação ou variabilidade hormonal, observados durante a vida reprodutiva feminina, também parecem afetar os padrões de sono, gerando, por exemplo, risco maior para transtornos de sono durante a gravidez ou na transição menopausal (Guthrie *et al.*; 2004; Lee e Gay, 2004; Moline *et al.*; 2004).

Transtornos de sono constituem uma queixa comum entre mulheres na menopausa. Alguns estudos sugerem que mulheres em transição para menopausa ou pós-menopausadas apresentam problemas de sono com uma frequência muito maior do que mulheres mais jovens em pré-menopausa (Dennerstein *et al.*; 2000; Shin *et al.*; 2005), enquanto outros não apontaram uma associação significativa entre estágios da transição menopausal e parâmetros objetivos de sono (Young *et al.*; 2003; Regestein *et al.*; 2004). Entre as prováveis causas de insônia ou transtornos de sono associados à menopausa, destacam-se a ocorrência de sintomas vasomotores (por exemplo, fogachos, suores noturnos), a presença de quadros depressivos e os transtornos respiratórios durante o sono (como apnéia do sono), além de quadros de dor crônica (Krystal *et al.*; 1998; Joffe *et al.*; 2003; Moline *et al.*; 2004).

Fisiologia do sono e aspectos neuroendócrinos da insônia durante a menopausa

O sono normal é um processo dinâmico, constituído basicamente por duas fases que se alternam durante o período em que um indivíduo dorme: a fase de movimentos oculares rápidos, ou sono REM, e o sono não-REM. O sono REM caracteriza-se pela baixa amplitude das atividades cerebrais, acompanhada de perda do tônus muscular, de flutuações do pulso e da pressão arterial (Buysse, 2005). Essa fase do sono é diretamente relacionada à ocorrência de sonhos, além de ser importante para o armazenamento de dados de memória e aprendizagem, criatividade e, possivelmente, de equilíbrio emocional (Miller, 2004). O sono não-REM tem quatro fases

ou estágios distintos: estágio 1 ou período de latência (transição do estado de alerta para o sono); estágio 2, que é o primeiro período do sono; estágios 3 e 4, também chamados de “sono profundo”, sono delta ou sono de ondas lentas. Entre indivíduos com arquitetura de sono normal, o sono de ondas lentas representa cerca de 80% do total de um período de sono e parece essencial para o processo de homeostase fisiológica (por exemplo, produção de hormônios circadianos) (Buysse, 2005).

Alterações na arquitetura do sono, particularmente aquelas que resultem na redução do sono delta, costumam ser acompanhadas de prejuízo de funções de alerta diurno e de memória, diminuição de desempenho em atividades de trabalho, piora de quadros de dor crônica, além de uma série de alterações neuroendócrinas, tais como aumento de intolerância à glicose, alterações nos níveis de produção e secreção de prolactina, do hormônio do crescimento e de cortisol (Zammit *et al.*; 1999; Backhaus *et al.*; 2004; Buckley e Schatzberg, 2005).

O eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG) parece exercer papel modulador sobre os neuroesteróides e os neurotransmissores ligados ao controle do humor e do sono, tais como a serotonina, o GABA e a melatonina, além de influenciarem esses sistemas através de inter-relações com o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) (Vgontzas e Chrousos, 2002; Buckley e Schatzberg, 2005). Por exemplo, indivíduos que utilizam terapêutica com corticosteróides sintéticos para o tratamento de diversas patologias clínicas costumam apresentar um risco maior para o desenvolvimento de sintomas depressivos e de alterações de sono. Por outro lado, o uso de agentes bloqueadores da síntese de glucocorticóides pode reverter esses sintomas (Vgontzas e Chrousos, 2002). O eixo HHA também é influenciado por variações dos níveis de hormônios gonadais; assim sendo, a flutuação dos níveis de estrógenos durante a transição menopausal também influencia a resposta humoral ao estresse, precipitando sintomas depressivos e distúrbios de sono (Manber e Armitage, 1999; Krystal, 2004). Por fim, o possível efeito barbitúrico-like, normalmente exercido pelos esteróides gonadais sobre os receptores GABA (Harrison *et al.*; 1987), pode ser afetado pelas flutuações dos níveis estrogênicos e progestagênicos na transição menopausal; esse fenômeno interromperia o equilíbrio ou *milieu* hormonal, facilitando a ocorrência de transtornos de sono nesse período de instabilidade hormonal (Krystal, 2004).

Transtornos respiratórios do sono na menopausa

Os transtornos respiratórios certamente contribuem para a piora da qualidade do sono durante a perimenopausa e, principalmente, na pós-menopausa. Estudos populacionais com parâmetros objetivos de sono (polissonografia [PSG]) sugerem um número maior do que o esperado de mulheres com quadros de apnéia do

sono (Young *et al.*; 1993). Mulheres em pós-menopausa apresentam risco maior para apnéia do sono quando não utilizam a terapêutica de reposição hormonal, comparadas àquelas em uso de reposição hormonal ou às mulheres em pré-menopausa (Bixler *et al.*; 2001).

Alterações dos níveis de progesterona e aumento de peso podem também contribuir para a maior ocorrência de transtornos respiratórios na menopausa. (Young, 1993; Shaver, 2002), mas não são determinantes para a presença desses quadros (Young *et al.*; 2003).

Sintomas vasomotores e insônia na menopausa

Cerca de 50% a 70% das mulheres apresentam sintomas vasomotores (fogachos, calores noturnos) durante a transição menopausal (Joffe *et al.*; 2003). Fogachos são sensações transitórias de dissipação de calor através da pele, acompanhadas de sudorese, palpitações, náusea, tonturas, dores de cabeça e alterações de sono (Freedman, 2000; Miller, 2004). Os calores noturnos (fogachos durante o sono), por sua vez, constituem uma causa comum de insônia em mulheres na menopausa, embora muitas delas não percebam a sua ocorrência ou tenham uma melhor avaliação de sua gravidade.

Os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento dos sintomas vasomotores não são completamente conhecidos; sabe-se, porém, que alterações dos níveis de estrógenos oriundos do declínio da função ovariana são importantes, mas não suficientes para o seu desenvolvimento (Freedman, 2005). O controle termorregulador se dá através de um centro hipotalâmico (hipotálamo anterior) (Bachmann, 1999; Freedman, 2001), que visa manter a temperatura corpórea dentro da zona de variação chamada zona “termoneutra” (Freedman, 2005). Especula-se que, durante a transição menopausal, ocorra um estímulo maior do sistema simpático através de receptores beta-2-adrenérgicos. Essa ativação adrenérgica contribuiria para a redução da zona termoneutra; desse modo, os sintomas vasomotores ocorreriam em resposta a pequenas variações de temperatura corpórea (Freedman e Krell, 1999). Por fim, o centro hipotalâmico termorregulador também é sensível a variações de neurotransmissores monoaminérgicos, como a serotonina e a noradrenalina, e de outros esteróides gonadais, como a progesterona e o hormônio luteinizante (Rebar e Spitzer, 1987; Berendsen, 2000).

Uma associação mais direta entre a presença de sintomas vasomotores e o desenvolvimento de insônia tem sido objeto de controvérsia, sendo que a maior parte dos estudos com parâmetros objetivos de sono (PSG) apresentam resultados inconsistentes. Estudos realizados na década de 1980 apontaram correlação entre alterações na arquitetura do sono e a presença de fogachos noturnos, com o aumento de episódios de despertar e redução do sono REM (Erlik *et al.*; 1981). O uso de terapia com estrógenos, por sua vez, reverteria parte dessas alterações, além de promover a redução

da latência do sono (Thompson e Oswald, 1977; Schiff *et al.*; 1979). Outros estudos com terapia estrogênica, no entanto, não apresentaram resultados positivos em relação a mudanças nos parâmetros objetivos de sono (Purdie *et al.*; 1995; Polo-Kantola *et al.*; 1999).

Curiosamente, estudos com parâmetros subjetivos de sono indicam associação significativa entre fogachos noturnos e transtornos do sono. Diversos instrumentos/questionários têm sido utilizados para a caracterização dos sintomas de insônia em mulheres na peri e na pós-menopausa e para a avaliação de mudanças em resposta à terapêutica hormonal. Entre esses instrumentos, destaca-se a escala de insônia do Women’s Health Initiative Study (WHI), validada e utilizada em dois estudos de mulheres em pós-menopausa que apresentavam calores noturnos e insônia e que receberam tratamento com estrógenos ou placebo (Levine *et al.*; 2005). Outro instrumento validado é o questionário de qualidade de vida específico para a menopausa ou Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MEN-QOL). O MEN-QOL têm sido utilizado em estudos com a terapia hormonal (por exemplo, estradiol + acetato de noretindrona) em pacientes com insônia e sintomas vasomotores (Adler *et al.*; 2005), ou mesmo em estudos com terapia hormonal comparada a antidepressivos no tratamento de mulheres em menopausa com sintomas depressivos, vasomotores e insônia (Soares *et al.*; 2005a).

Uso de terapias hormonais no tratamento de insônia na menopausa

Durante várias décadas, o uso de terapias hormonais foi considerado o tratamento ideal ou *gold standard* para diversos sintomas da peri e da pós-menopausa, incluindo sintomas vasomotores e distúrbios do sono (Schiff *et al.*; 1979; Purdie *et al.*; 1995; Polo-Kantola *et al.*; 1999). Outros estudos também apontaram resultados positivos com o uso de terapias com estrógenos e/ou progestágenos no manejo de quadros depressivos para a melhora de transtornos respiratórios do sono e de qualidade de vida em mulheres na menopausa (Cistulli *et al.*; 1994; Schmidt *et al.*; 2000; Soares *et al.*; 2001; Cohen *et al.*; 2003; Polo-Kantola e Erkkola, 2004; Soares *et al.*; 2005a).

Entretanto, desde a publicação dos principais resultados do WHI, pacientes e médicos tornaram-se mais relutantes em utilizar terapias com estrógenos em longo prazo, particularmente para mulheres que já apresentem risco maior para transtornos cardiovasculares ou câncer de mama (Rossouw *et al.*; 2002; Soares, 2003). Assim, aumentou a procura por terapias não-hormonais para o manejo desses sintomas, incluindo o uso de medicamentos não-controlados, antidepressivos ou terapias comportamentais (Stearns *et al.*; 2003; Taylor, 2003; Cervena *et al.*; 2004; Mahady, 2005).

Como já foi mencionado anteriormente, a maioria dos estudos com terapias hormonais não apresentou

impacto positivo sobre parâmetros objetivos de sono em mulheres com insônia na peri e na pós-menopausa. Estudos com resultados positivos limitam-se a parâmetros subjetivos de sono e com amostras pequenas (Antonijevic *et al.*; 2000; Soares *et al.*; 2005a).

Em relação ao tratamento de transtornos respiratórios do sono durante a menopausa, há poucos estudos na literatura e os seus resultados não são conclusivos. Em uma pequena amostra de pacientes, o uso de medroxi-progesterona (n = 11) mostrou-se mais eficaz que placebo (n = 10) para a redução de sintomas leves de apnéia (Block *et al.*; 1981). Outros estudos incluíram diversas combinações de estrógenos e progestágenos e apenas indicaram uma redução discreta dos sintomas respiratórios do sono durante a menopausa, marcada pela redução no índice de apnéia-hipopnéia (*apnea-hypopnea index* – AHI) (Cistulli *et al.*; 1994; Keefe *et al.*; 1999).

Uso de terapias não-hormonais no tratamento de insônia na menopausa

Técnicas cognitivo-comportamentais

O uso de técnicas cognitivo-comportamentais (TCC) produz mudanças objetivas e subjetivas no padrão de sono e na qualidade de sono de adultos com insônia (Cervena *et al.*; 2004). O uso de TCC é tão eficaz quanto o uso de medicamentos no tratamento em curto prazo de insônia em populações adultas e idosas e traz vantagens ainda maiores em longo prazo, na manutenção da melhora desses pacientes (Morin *et al.*; 1994). Entretanto, o uso de TCC não tem sido avaliado de forma sistemática em mulheres na peri ou na pós-menopausa.

Além de orientações gerais sobre higiene do sono, as TCC incluem o controle do estímulo do sono e de restrição do sono entre as suas modalidades de maior eficácia comprovada no manejo de insônia. A terapia de controle do estímulo do sono é largamente utilizada e bastante eficaz. Basicamente, essa terapia melhora a insônia inicial (ou latência do sono) e reduz o tempo de vigília após o adormecer (*wake onset after sleep onset* [WASO]) através do “reaprendizado” da associação entre tempo de permanência na cama e sono eficiente. Pacientes são orientados a estabelecer um horário fixo para se levantarem pela manhã, independentemente da quantidade ou da qualidade do sono durante a noite. Cochilos durante o dia não são permitidos, e os indivíduos não devem permanecer acordados na cama por mais de 15 minutos, caso tenham dificuldades em adormecer ou despertem durante a noite. Apesar de potencialmente gerar privação de sono por algumas noites, essa técnica é comprovadamente eficaz, desde que utilizada de forma

correta e sistemática pelo período mínimo de 10 a 15 dias (Chesson Jr *et al.*; 1999).

Outra TCC, semelhante ao controle do estímulo do sono, é chamada de restrição do sono. A terapia de restrição do sono também se baseia em horário preestabelecido para o despertar e trabalha com o conceito de eficiência do sono (porcentagem do tempo de sono em relação ao tempo de permanência na cama). Por exemplo, pacientes que desejam despertar às 6h30 da manhã, mas que têm tido insônia quando tentam adormecer às 10 horas da noite, são orientados a não ir para a cama antes de 1h00 da manhã; desse modo, eles terão sua eficiência do sono otimizada. Aos poucos, esses indivíduos deverão antecipar, de forma lenta e progressiva, o horário de ir para a cama (por exemplo, 15 minutos a mais, a cada 4 a 7 dias), visando manter sua eficiência de sono por volta de 85% (Morin *et al.*; 1999).

Outras técnicas comportamentais incluem relaxamento, meditação e o uso de hipnose, com alguns resultados positivos (Morin *et al.*; 1999).

Terapias alternativas/complementares

O uso de terapias complementares ou alternativas tem se popularizado rapidamente para o tratamento de sintomas vasomotores ou de transtornos do sono na menopausa, provavelmente devido à maior relutância quanto ao uso de terapias hormonais para esses sintomas.

Algumas ervas medicamentosas apresentam propriedades sedativas, além de promoverem a melhora de sintomas menopausais. A *Cimicifuga racemosa* (*black cohosh*) tem eficácia comprovada no tratamento de sintomas vasomotores, além de promover melhora discreta do sono. O seu uso, no entanto, não é isento de efeitos colaterais, tais como dores gastrointestinais e reações alérgicas (Mahady, 2005; Vermes *et al.*; 2005).

A *Valerian officinalis* também tem propriedades sedativas, comprovadas em ensaios clínicos controlados com placebo. Seu efeito sedativo se dá através da interação com receptores GABA/BDZ. A obtenção de seu efeito hipnótico, no entanto, pode ter um tempo de latência de até 2 semanas.

A camomila (*Matricaria recutita*) e o maracujá (*Passiflora incarnata*) também estão entre os produtos “naturais” considerados sedativos, embora estudos controlados não tenham sido realizados para averiguar a sua eficácia clínica (Larzelere e Wiseman, 2002).

Novos agentes hipnóticos

O ramelteon é um agonista dos receptores de melatonina (MT1, 2 e 3), com propriedades sedativo/hipnóticas. Seu uso foi recente aprovado nos Estados Unidos como

medicação para insônia, isenta de prescrição obrigatória; não existem, entretanto, estudos em populações na menopausa ou na pós-menopausa (Erman *et al.*; 2006).

O indiplon é um novo agente sedativo-hipnótico com alta afinidade por receptores GABA-A alfa 1. Ele tem sido testado em diversos estudos clínicos, em duas formulações distintas (liberação imediata e liberação lenta), com bom potencial hipnótico; seu lançamento no mercado dos Estados Unidos está previsto para 2006 (Neubauer, 2005).

Agentes não-benzodiazepínicos

Entre os agonistas dos receptores não-benzodiazepínicos (*Z-compounds*) destacam-se o zolpidem, a zaleplona e o eszopiclone. Diferente dos benzodiazepínicos, esses agentes hipnóticos atuam em unidades específicas (subunidades alfa 1) nos receptores GABA-A, o que explicaria a sua eficácia clínica e o baixo risco de dependência/risco para abuso. Esses agentes hipnóticos possuem meia-vida relativamente curta e duração intermediária de quatro a oito horas. Essas duas características resultam em boa eficácia clínica, com efeito limitado sobre aspectos cognitivos ou psicомotores no dia seguinte (Bateson, 2004).

O Zolpidem e o eszopiclone tiveram a sua eficácia comprovada em ensaios controlados para o manejo de insônia durante a menopausa. Estudos com esses dois agentes hipnóticos indicaram melhora de características subjetivas do sono (aumento de eficiência do sono, diminuição do tempo de latência do sono) e de qualidade de vida (Dorsey *et al.*; 2004; Soares *et al.*; 2005b). O estudo com eszopiclone incluiu mais de 400 pacientes com insônia e sintomas relacionados à menopausa (particularmente vasomotores), que foram randomizadas para o uso de eszopiclone ou placebo por 4 semanas. O estudo demonstrou a eficácia de eszopiclone para o tratamento da insônia nessas pacientes, a despeito da presença e/ou da gravidade dos calores noturnos. Em outras palavras, com o uso desse agente hipnótico, as pacientes melhoraram consideravelmente a qualidade/eficiência de seu sono e diminuíram o número de episódios de despertar causados pelos calores noturnos. Desse modo, elas obtiveram um impacto positivo bastante significativo (redução) em suas queixas somáticas/psicológicas, além da melhora em aspectos familiares, de trabalho e sociais de seu funcionamento diurno. Assim, o uso desse hipnótico tornou-se uma opção promissora para aquelas pacientes com sintomas de insônia e queixas vasomotoras que não desejam ou não podem fazer uso de terapias hormonais para o alívio de seus sintomas (Soares *et al.*; 2005b). O uso do eszopiclone foi aprovado nos Estados Unidos como tratamento de insônia em longo prazo por seu baixo risco de abuso/dependência (Krystal *et al.*; 2003).

Benzodiazepínicos e antidepressivos

Os benzodiazepínicos (por exemplo, flurazepam, lorazepam, temazepam, clonazepam) são comumente utilizados no tratamento da insônia por suas propriedades agonistas de receptores GABA-A, aumentando o seu potencial inibitório. Apesar de sua eficácia no tratamento em curto prazo, como a redução do tempo de latência para o sono e manutenção do sono (eficiência), os benzodiazepínicos costumam apresentar efeitos residuais cognitivos e psicомotores no dia seguinte. Além disso, esses medicamentos têm sido associados ao risco maior de abuso, dependência e insônia-rebote (Bateson, 2004; Winkelman e Pies, 2005).

Por fim, os antidepressivos têm sido utilizados nas últimas décadas como agentes sedativo-hipnóticos, apesar de também poderem causar efeito “ativador” em alguns pacientes. Entre os agentes com maior potencial sedativo encontramos a mirtazapina e a nefazodona (antagonistas 5-HT₂). O trazodone é um inibidor fraco da recaptura serotoninérgica, largamente utilizado como agente hipnótico. Sua eficácia, entretanto, não foi comprovada em estudos com amostras clínicas significativas. Além disso, esse agente costuma causar efeitos colaterais importantes, incluindo hipotensão ortostática, além de riscos cardiovasculares (Janowsky *et al.*; 1983; Pansini *et al.*; 1995).

De maneira geral, embora bastante populares, os antidepressivos não apresentam bom risco-benefício como primeira escolha no tratamento da insônia. Seu uso, no entanto, pode trazer benefícios para pacientes que apresentam outros quadros associados à insônia, tais como sintomas depressivos, dor crônica e sintomas vasomotores (Joffe *et al.*; 2001; Joffe *et al.*; 2003; Fava, 2004; Soares *et al.*; 2005a).

Conclusões

A presença de insônia durante a transição menopausal e na pós-menopausa traz prejuízo sociofuncional significativo para as mulheres e afeta a sua qualidade de vida. Os transtornos de sono nesse período podem ser agravados pela presença de fogachos noturnos ou sintomas depressivos, mas também ocorrem na ausência destes. Estudos com terapias hormonais sugerem a melhora subjetiva do sono e do bem-estar em mulheres sintomáticas. Outros tratamentos apresentam eficácia comprovada para o manejo de insônia e podem ser utilizados nessa fase da vida, incluindo o uso de hipnóticos não-benzodiazepínicos e de técnicas cognitivo-comportamentais. Alguns tratamentos alternativos também podem levar à melhora de sintomas de insônia, principalmente com o alívio de queixas vasomotoras.

Referências bibliográficas

- ADLER, G.; YOUNG, D. *et al.* - A multicenter, open-label study to evaluate satisfaction and menopausal quality of life in women using transdermal estradiol/norethindrone acetate therapy for the management of menopausal signs and symptoms. *Gynecol Obstet Invest* 59(4):212-9, 2005.
- ANTONIJEVIC, I. A.; STALLA, G. K. *et al.* - Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 182(2): 277-82, 2000.
- BACHMANN, G. A. - Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 180(3)Pt 2:S312-6, 1999.
- BACKHAUS, J.; JUNGHANNS K., *et al.* - Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 29(9):1184-91, 2004.
- BATESON, A. N. - The benzodiazepine site of GABA-A receptor: an old target with new potential? *Sleep Med* 5(Suppl 1): S9-S15, 2004.
- BERENDSEN, H. H. - The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas* 36(3):155-64, 2000.
- BIXLER, E. O.; VGONTZAS A. N., *et al.* - Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 163(3)Pt 1):608-13, 2001.
- BLOCK, A. J.; WYNNNE J. W., *et al.* - Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med* 70:506-10, 1981.
- BRESLAU, N.; ROTH, T. *et al.* - Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 39(6):15:411-8, 1996.
- BUCKLEY, T. M.; SCHATZBERG, A. F. - On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 90(5):3106-14, 2005.
- BUYSSE, D. J. - Insomnia. In: D. J. Buysse (Ed.). *Sleep Disorders and Psychiatry*. Washington, DC.: American Psychiatric Association 24, 2005. Insomnia, pp.29-76, (Review of Psychiatry)
- CERVENA, K.; DAUVILLIERS, Y. *et al.* - Effect of cognitive behavioural therapy for insomnia on sleep architecture and sleep EEG power spectra in psychophysiological insomnia. *J Sleep Res* 13(4):385-93, 2004.
- CHESSON Jr, A. L.; ANDERSON W. M., *et al.* - AASM Standards of practice committee. *Sleep* 22:1-6, 1999.
- CISTULLI, P.; BARNES D. J. *et al.* - Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax* 49:699-702, 1994.
- COHEN, L. S.; SOARES C. N. *et al.* - Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 160(8):1519-22, 2003.
- DENNERSTEIN, L.; DUDLEY, E. C. *et al.* - A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 96(3):351-8, 2000.
- DORSEY, C. M.; LEE, K. A. *et al.* - Effect of zolpidem on sleep in women with perimenopausal and postmenopausal insomnia: a 4-week, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 26(10):1578-86, 2004.
- ERLIK, Y.; TATARYN, I. V. *et al.* - Association of waking episodes with menopausal hot flushes. *JAMA* 245(17):1741-4, 1981.
- ERMAN, M.; SEIDEN D. *et al.* - An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 7(1):17-24, 2006.
- FAVA, M. - Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *J Clin Psychiatry* 65(Suppl 16):27-32, 2004.
- FREEDMAN, R. R. Hot flashes revisited. *Menopause* 7(1):3-4, 2000.
- FAVA, M. - Physiology of hot flashes. *Am J Human Biol* 13(4):453-64, 2001.
- FAVA, M. - Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med* 118(12(Suppl 2, Dec 19), p.124-30, 2005.
- FREEDMAN, R. R.; KRELL W. - Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 181(1):66-70, 1999.
- GUTHRIE, J. R.; DENNERSTEIN, L. *et al.* - The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 7(4):375-89, 2004.
- HARRISON, N. L.; MAJEWSKA, M. D. *et al.* - Structure-activity relationships for steroid interaction with the gamma-aminobutyric acidA receptor complex. *J Pharmacol Exp Ther* 241(1):346-53, 1987.
- JANOWSKY, D.; CURTIS G. *et al.* - Trazodone-aggravated ventricular arrhythmias. *J Clin Psychopharmacol* 3(6):372-6, 1983.
- JOFFE, H.; GRONINGER, H. *et al.* - An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy. *J Womens Health Gen Based Med* 10(10):999-1004, 2001.
- JOFFE, H.; SOARES, C. N. *et al.* - Assessment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. *Psychiatr Clin North Am* 26(3):563-80, 2003.
- KEEFE, D. L.; WATSON, R. *et al.* - Hormone Replacement Therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause* 6):196-200, 1999.
- KRYSTAL, A. D. - Depression and insomnia in women. *Clin Cornerstone* 6(Suppl 1B):S19-28, 2004.
- KRYSTAL, A. D.; EDINGER, J. *et al.* - Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Rev* 2(4):243-53, 1998.
- KRYSTAL, A. D.; WALSH, J. K. *et al.* - Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 26(7):793-9, 2003.
- LARZELERE, M. M.; WISEMAN, P. - Anxiety, Depression, and Insomnia. *Prim Care* 29(2):339-60, 2002.
- LEE, K. A.; GAY, C. L. - Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 191(6):2041-6, 2004.

- LEVINE, D. W.; DAILEY, M. E. *et al.* - Validation of the Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale in a multicenter controlled clinical trial. *Psychosom Med* 67(1):98-104, 2005.
- MAHADY, G. B. - Black cohosh (*Actaea/Cimicifuga racemosa*): review of the clinical data for safety and efficacy in menopausal symptoms. *Treat Endocrinol* 4(3):177-84, 2005.
- MANBER, R.; ARMITAGE, R. - Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 22(5):540-55, 1999.
- MILLER, E. H. - Women and insomnia. *Clin Cornerstone* 6(Suppl 1B):S8-18, 2004.
- MOLINE, M.; BROCH, L. *et al.* - Sleep Problems Across the Life Cycle in Women. *Curr Treat Options Neurol* 6(4):319-30, 2004.
- MORIN, C. M.; CULBERT, J. P. *et al.* - Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 151:1172-80, 1994.
- MORIN, C. M.; HAURI P. J. *et al.* - Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 22, n.1134-56, 1999.
- NEUBAUER, D. N. - Indiplon: the development of a new hypnotic. *Expert Opin Investig Drugs* 14(10):1269-76, 2005.
- OHAYON, M. M. - Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 6(2): 97-111, 2002.
- PANSINI, F.; ALBERTAZZI, P. *et al.* - Trazodone: a non-hormonal alternative for neurovegetative climacteric symptoms. *Clin Exp Obstet Gynecol* 22(4):341-4, 1995.
- POLO-KANTOLA, P.; ERKKOLA, R. - Sleep and the menopause. *J Br Menopause Soc* 10(4):145-50, 2004.
- POLO-KANTOLA, P.; ERKKOLA, R. *et al.* - Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril* 71(5):873-80, 1999.
- PURDIE, D. W.; EMPSON, J. A. *et al.* - Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological wellbeing. *Br J Obstet Gynaecol* 102(9):735-9, 1995.
- REBAR, R. W.; SPITZER, I. B. - The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 156(5):1284-8, 1987.
- REGESTEIN, Q. R.; FRIEBELY, J. *et al.* - Self-reported sleep in postmenopausal women. *Menopause* 11(2, Mar-Apr, p.198-207, 2004.
- ROSSOUW, J. E.; ANDERSON, G. L. *et al.* - Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3):321-33, 2002.
- SCHIFF, I.; REGESTEIN, Q. *et al.* - Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women. *JAMA* 242(22):2405-4, 1979.
- SCHMIDT, P. J.; NIEMAN, L. *et al.* - Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 183(2):414-20, 2000.
- SHAVER, J. L. - Women and sleep. *Nurs Clin North Am* 37(4):707-18, 2002.
- SHIN, C.; LEE S. *et al.* - Prevalence of insomnia and its relationship to menopausal status in middle-aged Korean women. *Psychiatry Clin Neurosci* 59(4):395-402, 2005.
- SHOCHAT, T.; UMPHRESS, J. *et al.* - Insomnia in primary care patients. *Sleep* 22(Suppl 2):S359-65, 1999.
- SOARES, C. N. - Hormones and mental health: where do we stand in the post-WHI era? *Rev Bras Psiquiatr* 25(4):198-9, 2003.
- SOARES, C. N. - Insomnia in women: an overlooked epidemic? *Arch Women Ment Health* 8(4):205-13, 2005.
- SOARES, C. N.; ALMEIDA, O. P. *et al.* - Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 58(6):529-34, 2001.
- SOARES, C. N.; ARSENIO, H. C. *et al.* - Escitalopram versus Ethinyl Estradiol and Norethindrone Acetate for Symptomatic Peri and Postmenopausal Women: Impact on Depression, Vasomotor Symptoms, and Quality of Life. *Menopause* (in press), 2005.
- SOARES, C. N.; RUBENS, R. *et al.* - Evaluation of Eszopiclone 3 mg in the Treatment of Insomnia Associated with Menopause. North American Menopause Society Annual Meeting. San Diego, CA., 2005.
- STEARNS, V.; BEEBE, K. L. *et al.* - Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 289(21):2827-34, 2003.
- TAYLOR, M. - Alternatives to HRT: an evidence-based review. *Int J Fertil Womens Med* 48(2):64-8, 2003.
- THOMPSON, J.; OSWALD, I. - Effect of oestrogen on the sleep, mood, and anxiety of menopausal women. *Br Med J* 2:1317-1319, 1977.
- VERMES, G.; BANHIDY, F. *et al.* - The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther* 22(2):148-54, 2005.
- VGONTZAS, A. N.; CHROUSOS, G. P. - Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31(1):15-36, 2002.
- WINKELMAN, J.; PIES, R. - Current Patterns and future directions in the treatment of insomnia. *Ann Clin Psychiatry* 17(1):31-40, 2005.
- YOUNG, T. - Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing--what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep* 16(8)(Suppl):S1-2, 1993.
- YOUNG, T.; PALTA, M. *et al.* - The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328(17):1230-5, 1993.
- YOUNG, T.; RABAGO, D. *et al.* - Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 26(6):667-72, 2003.
- ZAMMIT, G. K.; WEINER, J. *et al.* - Quality of life in people with insomnia. *Sleep* 22(Suppl 2):S379-85, 1999.