

L'approccio non ormonale per i sintomi climaterici

Elisabetta Robba, Noemi Andronico, Valentina Elisabetta Bounous, Nicoletta Biglia

CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI TORINO,
OSPEDALE MAURIZIANO "UMBERTO I"

ABSTRACT

{ITA} Per la donna moderna il quadro menopausale insorge quando ancora le si prospetta una lunga vita che, nella media, dovrebbe aggirarsi fino attorno agli 88 anni. Oggi la possibilità di usare la terapia ormonale non è sempre preferita oppure non è scelta per evidenti situazioni di maggiore rischio presentate dalla paziente. Si deve quindi pensare e prospettare un piano B, una seconda scelta che sia utile e che dia sollievo. Di questo tratteremo in questa review.

{ENG} The menopausal transition occurs in women of our century more or less around 50-55% of the expected life length which is around 88 years. Usually the hormone replacement therapy is the best choice for this moment but not all women accept to be treated or not all can do it due to other health issues. It is then essential to have a second choice, an alternative plan to face the menopausal transition so that to face the symptoms. This review will focus on this issue.

INTRODUZIONE

La menopausa spontanea rappresenta la fase della vita della donna caratterizzata dalla cessazione permanente dei cicli mestruali dopo 12 mesi di amenorrea senza altre evidenti cause patologiche o fisiologiche. In Italia si verifica a un'età media di 51 anni ed è causata dalla cessazione dell'attività follicolare ovarica con conseguente riduzione dei livelli sierici di estrogeni ed elevate concentrazioni di gonadotropine.[1]

La perimenopausa, ossia la fase che precede la menopausa vera e propria di circa 4 anni, è caratterizzata da irregolarità mestruali, alterazioni endocrine e comparsa di sintomi caratteristici. Durante il climaterio, periodo compreso tra la perimenopausa e gli anni successivi alla menopausa e che dura mediamente 7-8 anni, si possono manifestare molteplici sintomi che, nell'insieme, definiscono la "sindrome climaterica". [2-19]. La sintomatologia vasomotoria rappresenta il sintomo principale e caratteristico del climaterio, che si presenta in circa l'80% delle donne. [20-22] Le vampate di calore in genere iniziano come un'improvvisa sensazione di calore a livello del viso e della parte superiore del torace, che tende poi a generalizzarsi rapidamente. La sensazione di calore dura dai due ai quattro minuti, spesso è associata a profusa sudorazione a cui talvolta seguono brividi e una sensazione di ansia. Le vampate di calore di solito si verificano più volte al giorno, con frequenza variabile, spesso anche di notte alterando la qualità del sonno e possono persistere fino a 20 anni oltre la menopausa.[23] E' stato evidenziato un aumentato rischio di insorgenza di depressione durante la transizione menopausale, soprattutto nelle donne con storia pregressa di depressione o alterazioni dell'umore. [24] Inoltre, è stato osservato un peggioramento delle funzioni cognitive ("brain fog"), inteso come disturbi della memoria

e una sensazione di "confusione mentale". [25] La "Sindrome genito-urinaria" (GSM), costituisce una complessa condizione cronica determinata dall'atrofia vulvo-vaginale e dei tessuti uro-genitali. La progressiva diminuzione degli estrogeni circolanti determina la riduzione del flusso sanguigno a livello della vulva e della vagina, con conseguente secchezza vaginale, dispareunia, disuria e incontinenza urinaria. In generale, questi sintomi si sviluppano più tardivamente rispetto agli altri, ma è stato registrato che la secchezza vaginale, nelle donne al di sopra dei 40 anni, abbia una prevalenza pari all'85%. [26-27] Molte donne in Italia considerano la sindrome climaterica una condizione fisiologica (77%) e dopo la pubblicazione dello studio Women's Health Initiative (WHI) nel 2002, si è diffusa una forte opinione negativa in merito alla terapia ormonale sostitutiva (TOS), che ha portato ad una progressiva diminuzione della prescrizione della stessa [28]. Ad oggi infatti, secondo un recente sondaggio, solo una minoranza delle donne si rivolge a servizi specifici (11%) o accetta di assumere farmaci (5-8%), mostrando come ci sia ancora, anche tra i medici, un'insufficiente conoscenza dei rischi e dei benefici dei trattamenti per la menopausa. [1]

La TOS è considerata il trattamento più efficace per la menopausa, seppur non sempre prescrivibile; è controindicata ad esempio nelle donne con pregresso tumore maligno ormonosensibile, con un aumentato rischio tromboembolico e/o con elevato indice di massa corporea. [29]

SINTOMATOLOGIA VASOMOTORIA

L'utilizzo delle terapie non ormonali sta emergendo in tutti i centri che si occupano della gestione della sintomatologia climaterica, specialmente per il trattamento dei sintomi vasomo-

tori. Le strategie non ormonali consistono principalmente in farmaci o prodotti da assumere regolarmente, ma includono anche cambiamenti nello stile di vita, come la dieta e l'attività fisica. La terapia farmacologica vera e propria comprende: gli antidepressivi, gli anticonvulsivanti, la clonidina e l'ossibutina, ma sono inclusi in questa categoria anche prodotti come l'estratto di polline o altre sostanze naturali che derivano principalmente dalle piante.

Antidepressivi SSRI/SNRI

L'American Cancer Society (ACS) e l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) raccomandano l'utilizzo degli antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SSRI-SNRI) per il trattamento dei sintomi vasomotori nelle pazienti con diagnosi di tumore della mammella [30]. Tali farmaci agiscono in breve tempo, manifestando i primi benefici già nelle prime due settimane di utilizzo. Gli SSRI e SNRI sono alternative non-ormonali molto efficaci nella riduzione

dei sintomi vasomotori, riducendo l'intensità e la frequenza delle vampate nel 20-65% dei casi. [31-32]. Il meccanismo d'azione si basa sul fatto che la deprivazione estrogenica determina una riduzione dei livelli di serotonina e conseguente alterazione nella termoregolazione che si manifesta con la comparsa della vampata di calore; [33] gli SSRI e SNRI agirebbero compensando la quota dei livelli di serotonina/noradrenalina circolanti. Nonostante questa categoria di farmaci abbia dimostrato l'efficacia desiderata in molti studi, solo la paroxetina da 7.5 mg/die è stata approvata dalla FDA per il trattamento della sintomatologia vasomotoria moderata-severa.[34]

Tra i SSRI, la paroxetina, la sertralina, la fluoxetina e l'escitalopram sono quelli che hanno dato maggiori risultati positivi. Per quanto riguarda i SNRI, la duloxetina e la venlafaxina hanno dimostrato un beneficio nella riduzione delle vampate.

Tutti gli antidepressivi devono essere prescritti alla dose più bassa efficace ed eventualmente aumentati gradualmente dopo almeno due settimane.

Tra i maggiori effetti collaterali sono riportati nausea, astenia,

SSRI E DOSE	EFFICACIA	EFFETTI AVVERSI	INTERAZIONE CON TAMOXIFENE
Paroxetina 10-20 mg/die [37][38][39][40]	Fino al 64% nella riduzione delle vampate, migliora anche la qualità del sonno	» Nausea » Xerostomia » Inappetenza » Calo libido	Potente inibitore dell'enzima CYP2D6: evitare utilizzo contemporaneo
Fluoxetina 10-30 mg/die, seconda scelta [40]	Frequenza della vampate ridotta del 55%	» Cefalea » Ansia	Potente inibitore dell'enzima CYP2D6: evitare utilizzo
Sertralina 25-100 mg/die [40]	Modesto effetto sulle vampate	» Nausea » Calo libido	Moderato effetto sull'enzima CYP2D6
Citalopram 10-20 mg/die [40]	Fino al 50% nella riduzione delle vampate	» Nausea » xerostomia	Lieve inibizione dell'enzima CYP2D6: possono essere utilizzati in contemporanea
Escitalopram 10-20 mg/die [40][41]	Riduzione del 47% nella frequenza e 24% nell'intensità delle vampate	» Nausea » astenia	Lieve inibizione dell'enzima CYP2D6: possono essere utilizzati in contemporanea

SNRI E DOSE	EFFICACIA	EFFETTI AVVERSI	INTERAZIONE CON TAMOXIFENE
Duloxetina 30-120 mg/die [40][41]	Riduzione della frequenza fino al 56% e nell'intensità fino al 62% delle vampate	» Nausea » Xerostomia » Inappetenza » Insonnia » Stipsi	Moderato effetto sull'enzima CYP2D6
Venlafaxina 37.5-150 mg/die [40][41]	Effetto rapido, riduzione della frequenza fino al 58% e della severità fino al 61%	» Nausea » Xerostomia » Stipsi » Cefalea	Minima inibizione dell'enzima CYP2D6: scelta più indicata
Desvenlafaxina 100-150 mg/die [40][41]	Riduzione già dalla prima settimana della frequenza fino al 66% e della severità fino al 29%	» Nausea e cefalea solo nella prima settimana	Minima inibizione dell'enzima CYP2D6: scelta più indicata

secchezza delle fauci, stipsi e disfunzione sessuale. Tali effetti possono portare ad una interruzione del trattamento fino al 50% delle pazienti dopo 3 mesi. [35-36]. I SNRI possono determinare un aumento della pressione arteriosa, ed è pertanto opportuno un monitoraggio periodico della stessa.

Controindicazioni assolute all'impiego di questa classe di antidepressivi includono una pregressa sindrome serotoninergica e neurolettica o l'utilizzo concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO).

Per le pazienti oncologiche in terapia con tamoxifene è opportuno tenere a mente che alcuni farmaci possono interferire con il suo metabolismo. In particolare, tra i SSRI, la paroxetina e la fluoxetina andrebbero evitate in quanto potenti inibitori del citocromo CYP2D6, il citalopram e l'escitalopram hanno, invece, un blando effetto inibitore e possono essere utilizzati in sicurezza. Tra i SNRI, la venlafaxina e la desvenlafaxina rappresentano le scelte più sicure. [31].

Anticonvulsivanti (gabapentin/pregabalin)

Tra i farmaci anticonvulsivanti, gabapentin e pregabalin sono in grado di modulare l'attività termoregolatoria dell'ipotalamo, attraverso il legame ai canali del calcio [42]. I risultati emersi dagli studi clinici dimostrano un beneficio del 50% nella riduzione della frequenza e dell'intensità delle vampate di calore [43-45] e, nelle utilizzatrici di gabapentin (posologia 900 mg/die), è stato osservato un miglioramento della qualità del sonno [46]. Rispetto agli antidepressivi SSRI-SNRI, il gabapentin presenta maggiori effetti collaterali, tra cui sonnolenza, instabilità e vertigini.

Il pregabalin (50 - 300 mg/die) è risultato altrettanto efficace, ma la molecola è stata meno studiata.

Antipertensivi (clonidina)

La clonidina è un farmaco antipertensivo, agonista alfa-adrenergico, poco utilizzato, ma capace di inibire le vampate di calore riducendo la reattività vascolare periferica. In una meta-analisi, la clonidina ha dimostrato di ridurre significativamente la frequenza delle vampate anche nelle pazienti oncologiche. [32] Tra gli effetti collaterali, i più significativi sono rappresentati dalla secchezza delle fauci, confusione, stipsi, ipotensione o ipertensione in caso di interruzione improvvisa della terapia.

Ossibutinina

Alcuni studi suggeriscono che l'ossibutinina, un farmaco anticolinergico tipicamente impiegato per l'incontinenza urinaria, è un efficace trattamento per le vampate di calore, sia nelle donne sane sia nelle donne oncologiche. [47,48]

Estratto citoplasmatico purificato e specifico di polline

L'estratto citoplasmatico purificato e specifico di polline, derivante dalla famiglia delle Poaceae, è una combinazione di polline, estratto di pistillo (PI82) e vitamina E, caratterizzati da un'elevata attività antiossidante [49]. Ha un effetto simile agli antidepressivi SSRI, inibendo il reuptake della serotonina a livello delle giunzioni sinaptiche. Non contiene fitoestrogeni, non ha effetto estrogeno-simile a livello endometriale e mammario e non interagisce con il metabolismo del tamoxifene, mostrando quindi un elevato profilo di sicurezza anche nelle pazienti oncologiche [50,51]. In uno studio randomizzato,

controllato in doppio cieco, l'estratto citoplasmatico purificato e specifico di polline si è dimostrato efficace nella riduzione delle vampate di calore (65% rispetto al 38% del gruppo placebo) e nel miglioramento dell'insonnia. Inoltre, sono stati registrati effetti positivi sul tono dell'umore e sulla stanchezza.

Cimicifuga racemosa

La Cimicifuga racemosa deriva da una pianta nativa del Nord America ed è utilizzata da tempo per alleviare i sintomi climaterici. [52]. Il meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro, ma si pensa possa avere un'azione antinfiammatoria, antiossidante, agonista serotoninergico o modulatore selettivo per il recettore degli estrogeni (SERM).

Gli studi clinici più recenti hanno dimostrato l'assenza di azione estrogenica a livello endometriale e la mancanza di interferenza con gli ormoni circolanti. [53,54]

Una Cochrane del 2014, dopo aver analizzato 16 trial e 2027 donne in menopausa, ha evidenziato come non vi siano differenze significative rispetto al placebo nella riduzione della sintomatologia vasomotoria, ma solo un miglioramento della sudorazione [55]. Ad oggi, l'utilizzo della Cimicifuga racemosa nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario è controverso a causa del suo verosimile meccanismo d'azione SERM-like [56]. Tuttavia, non sono state rilevate modificazioni della densità parenchimale mammaria nelle pazienti che stavano assumendo Cimicifuga racemosa.

La Cimicifuga racemosa sembra avere un ottimo profilo di sicurezza e non interferisce con il metabolismo del tamoxifene, ma sono necessari ulteriori studi per poter definire la sua efficacia nella modulazione dei sintomi vasomotori. [56-59]

Dieta

I dati che derivano dallo studio WHI mostrano che la perdita di peso determina una riduzione delle vampate di calore. [60] Nelle pazienti con storia di tumore della mammella, è stato evidenziato che il controllo del peso dopo la diagnosi potrebbe aiutare a contenere i sintomi vasomotori, mentre la perdita di peso intenzionale dopo la diagnosi non produrrebbe lo stesso effetto. [61]

Terapia cognitiva comportamentale

La terapia cognitiva comportamentale (CBT) rappresenta una tecnica efficace nel trattamento delle vampate di calore sia tra le pazienti sane sia tra le pazienti oncologiche. Negli studi MENOS 1, condotto su donne con pregresso carcinoma mammario, e MENOS 2, condotto su donne sane in menopausa, la CBT ha ridotto in maniera significativa i disturbi vasomotori [62]. Tra gli effetti osservati, inoltre, sono stati evidenziati un miglioramento del tono dell'umore, del sonno e del benessere generale sino a 26 settimane dopo l'arruolamento. [63-64]

Ipnosi, yoga, stile di vita

Gli studi hanno evidenziato che l'attività fisica in generale possa diminuire la gravità delle vampate [65]. In una meta-analisi condotta su più di 1300 donne, lo yoga ha determinato un miglioramento di tutti i sintomi menopausali, psicologici e urogenitali senza effetti avversi, anche nelle pazienti con anamnesi oncologica mammaria. [66-68]

Inoltre, poiché il flushing è scatenato dalle alte temperature,

seppur in assenza di evidenze scientifiche, sono state proposte strategie di raffreddamento corporeo al fine di ridurre le vampate: vestirsi a strati con indumenti leggeri, di cotone ed evitare fonti di calore.

Blocco del ganglio stellato

Il blocco del ganglio stellato (SGB) consiste nell'iniezione di anestetico locale a livello della colonna cervicale ed è stato proposto come trattamento per le vampate di calore. Si pensa che il SGB possa resettare i meccanismi che regolano la temperatura interrompendo la connessione tra il sistema nervoso centrale e simpatico [69]. Ad oggi, solo uno studio su una piccola popolazione di donne in menopausa ha valutato l'efficacia del SGB senza che emergessero dati significativi [70]. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di questa tecnica.

Agopuntura

Un'ampia meta-analisi ha stabilito l'efficacia di questa tecnica nel ridurre la frequenza e l'intensità delle vampate durante il climaterio, con un miglioramento generale della qualità di vita e senza effetti collaterali significativi [71,72]. Secondo una revisione della Cochrane invece, non sono stati evidenziati gli stessi effetti nelle donne con pregresso tumore della mammella, rendendo quindi necessari ulteriori studi al fine di identificare il bacino di utenti che potrebbe beneficiare di questa terapia.

Antagonista del recettore della neurochinina 3 (fase II, RCT placebo controllato)

In menopausa, i circuiti di segnalazione neuroendocrina risultano alterati, con conseguente disregolazione del centro termoregolatore che determina la comparsa della vampata di calore. L'utilizzo di farmaci che inibiscono i recettori delle neurochine, attualmente in corso di studio, ha dimostrato una riduzione del 45% (95% IC, 22% - 67%) nel numero e nella severità delle vampate dopo 4 settimane di trattamento. I risultati disponibili sono promettenti, ma sono necessari ulteriori studi futuri [73].

SINDROME GENITO-URINARIA

Le terapie non ormonali rientrano anche nella gestione della sindrome genito-urinaria e comprendono essenzialmente prodotti topici da utilizzare quotidianamente o a cicli. Si tratta principalmente di lubrificanti e creme vaginali a base di acqua o acido ialuronico.

Lubrificanti e creme vaginali

La prima linea di terapia per alleviare i sintomi della sindrome genito-urinaria è rappresentata da prodotti topici non ormonali, quali lubrificanti e creme vaginali.

Le creme formano uno strato bioadesivo sulle pareti vaginali e andrebbero utilizzate regolarmente almeno 2-3 volte a settimana, indipendentemente dall'attività sessuale. I dati disponibili suggeriscono che l'efficacia di queste terapie non è stata sufficientemente analizzata da studi che comparino questa categoria di prodotti con le terapie vaginali a base estrogenica, ma ne hanno comunque sottolineato l'utilità rispetto al placebo in donne con pregresso tumore mammario. [74] Uno studio più recente ha valutato la non inferiorità delle creme vaginali rispetto all'estriolo topico applicati per 43 giorni, da ciò emerge

che oltre a migliorare la secchezza vaginale con maggior efficacia, migliora anche la dispareunia e la qualità di vita in generale, giustificando il suo utilizzo in prima linea per la sindrome genitourinaria da leggera a moderata. [75]

I lubrificanti, invece, sono impiegati principalmente al momento del rapporto sessuale, e il loro regolare utilizzo è associato ad un miglioramento dell'attività sessuale in generale [76].

Alcuni studi hanno analizzato il profilo di sicurezza di creme e lubrificanti, facendo emergere come alcuni prodotti a base acquosa siano iperosmolari e che si associano, proprio per tale caratteristica, ad una maggiore tossicità cellulare [77,78]. I prodotti iso-osmolari e a base di siliconi non hanno manifestato questo effetto, perciò la WHO raccomanda la prescrizione di prodotti con osmolarità inferiore a 1,200 mOsm/kg [79].

Acido ialuronico

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano naturalmente presente nell'organismo e uno dei principali componenti del tessuto connettivo. Nella matrice amorfa di tessuto connettivo, l'acido ialuronico consente di mantenere il grado di idratazione, turgidità, plasticità e viscosità poiché si dispone nello spazio in una conformazione aggregata incamerando così un notevole numero di molecole d'acqua. È anche in grado di agire come molecola anti-urto nonché come efficiente lubrificante, prevenendo il danneggiamento delle cellule del tessuto da stress fisici. L'acido ialuronico viene impiegato, a fini commerciali, in molti prodotti dermatologici con l'obiettivo di rimarginare le ferite e favorire la guarigione e la riepitelizzazione cutanea. Alcuni studi hanno evidenziato un miglioramento della secchezza vaginale e della dispareunia simile al placebo o alla terapia estrogenica locale [80,81], ma ad oggi, non ci sono evidenze che i prodotti a base di acido ialuronico abbiano maggior efficacia rispetto ai prodotti che non lo contengono.

Sono stati condotti alcuni studi con lo scopo di valutare l'efficacia dei gel vaginali a base di acido ialuronico rispetto alle terapie ormonali topiche. In particolare si è visto come la differenza nella percezione della secchezza vaginale in seguito all'utilizzo di gel a base di acido ialuronico, utilizzato 1 volta al giorno per 2-3 volte a settimana/3 settimane, oppure a base di promestriene, utilizzato 1 volta al giorno per 3 settimane, non sia statisticamente significativa.[82]

Un altro studio ha messo a confronto due gruppi di pazienti: un gruppo in trattamento con estrogeno locale (1 applicazione al giorno per 2 settimane e poi 2 volte/settimana per 6 settimane), mentre l'altro gruppo ha utilizzato un gel a base di acido ialuronico quotidianamente per 8 settimane. Dallo studio è emerso come il secondo gruppo abbia beneficiato di maggior efficacia rispetto al primo in termini di diminuzione della secchezza, miglioramento dell'incontinenza urinaria e maturazione cellulare.[83]

L'impiego di pessari a base di acido ialuronico per periodi di 3 mesi sembra fornire risultati promettenti, ma sono necessari ulteriori studi per poter valutare la reale efficacia di questa alternativa. [84]

In considerazione della sua efficacia, della sicurezza (includere le pazienti con pregresso carcinoma estrogeno responsivo) e della tollerabilità, l'utilizzo dell'acido ialuronico topico è raccomandato in prima linea nelle pazienti che manifestano secchezza vaginale e dispareunia. [85-87]

Laser vaginale CO2

Il laser CO2 stimola la formazione del collagene a livello vaginale, migliorando il trofismo tissutale e di conseguenza la secchezza e il discomfort. E' un trattamento sicuro anche per le pazienti con anamnesi di tumore ginecologico [88,89]. Poiché tale terapia risulta gravata da elevati costi, ad oggi non ci sono ancora sufficienti evidenze per raccomandare questo trattamento in prima linea.

CONCLUSIONI

La terapia estrogenica rimane il trattamento più efficace per i sintomi della menopausa. Ciononostante, l'aumento del numero di donne che optano per una terapia non-ormonale richiede un'ampia e specifica conoscenza delle possibili terapie alternative. La gestione dei sintomi menopausali dovrebbe essere individualizzata in base alle preferenze della paziente e

dovrebbe essere indirizzata verso quei sintomi che vanno ad inficiare maggiormente la qualità di vita della donna [90]. Molte terapie hanno mostrato di ridurre la frequenza e/o la severità delle vampate di calore, come gli antidepressivi SSRI e SNRI, la clonidina, il gabapentin, rendendoli pertanto una valida alternativa per le pazienti che presentano controindicazioni o non desiderio alla prescrizione della TOS. Dati emergenti riguardano le nuove terapie a base di inibitori del recettore delle neurochinine, che sembrano essere valide alternative per i sintomi vasomotori, ma per ora sono ancora oggetto di studio. Le terapie non ormonali si stanno affermando sempre di più ed è auspicabile che in futuro vengano condotti studi in modo da standardizzarne il loro utilizzo e facilitarne la gestione da parte del clinico.

{BIBLIOGRAFIA}

1. What women think about menopause: An Italian survey Concetta Maria Vaccaro et al. *Maturitas* 147 (2021) 47–52
2. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, Randolph JF Jr, Matthews KA *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jun;67(6):598-607.
3. Symptom reports from a cohort of African American and white women in the late reproductive years. Freeman EW, Grisso JA, Berlin J, Sammel M, Garcia-Espana B, Hollander L ; *Menopause*. 2001 Jan;8(1):33-42.
4. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. Hollander LE, Freeman EW, Sammel MD, Berlin JA, Grisso JA, Battistini M *Obstet Gynecol*. 2001 Sep;98(3):391-7.
5. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Chandler WL, Boyko EJ, Brunzell JD, *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1104-10. Epub 2009 Jan 6.
6. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, Schmidt PJ, Scott NF, Shively CA, Soares CN *Menopause*. 2010 Jul;17(4):815-22.
7. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. Santoro N, Brockwell S, Johnston J, Crawford SL, Gold EB, Harlow SD, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K *Menopause*. 2007 May;14(3 Pt 1):415-24.
8. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec;54(25):2366-73.
9. Bone loss across the menopausal transition. Neer RM, SWAN Investigators *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:66.
10. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. Woods NF, Mitchell ES *Sleep*. 2010 Apr;33(4):539-49.
11. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):746-54. Epub 2010 Dec 15.
12. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. Randolph JF Jr, Sowers M, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, McConnell DS, Finkelstein JS, Korenman SG, Matthews KA, Sternfeld B, Lasley BL *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1516.
13. Racial differences in sex hormone levels in women approaching the transition to menopause. Manson JM, Sammel MD, Freeman EW, Grisso JA *Fertil Steril*. 2001 Feb;75(2):297-304.
14. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR *Menopause*. 2008 Sep;15(5):857-61.
15. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K *Am J Public Health*. 2006;96(7):1226. Epub 2006 May 30.
16. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. Thurston RC, Joffe H *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):489.
17. Perimenopause and cognition. Greendale GA, Derby CA, Maki PM *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):519.

18. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K *Menopause*. 2011 Apr;18(4):376-84.
19. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. Randolph JF Jr, Crawford S, Dennerstein L, Cain K, Harlow SD, Little R, Mitchell ES, Nan B, Taffe J, Yosef M *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3034-40. Epub 2006 May 23.
20. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. Woods NF, Mitchell ES *Am J Med*. 2005;118 Suppl 12B:14.
21. A prospective population-based study of menopausal symptoms. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):351.
22. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. National Institutes of Health *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):1003. Epub 2005 May 27.
23. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC, Study of Women's Health Across the Nation *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531.
24. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Apr;63(4):375-82.
25. The Menopause Transition and Cognition. Greendale GA, Karlamangla AS, Maki PM *JAMA*. 2020;323(15):1495
26. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA *J Sex Med*. 2017;14(3):425. Epub 2017 Feb 12.
27. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, Nakagawa S, Van Den Eeden SK, Brown JS, Richter HE, Walter LC, Thom D, Stewart AL *Menopause*. 2015;22(2):144.
28. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33
29. NAMS POSITION STATEMENT The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society, *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 29, No. 7, pp. 767-794
30. Runowicz CD, Leach CR, and Henry NL, et al (2016) American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline *J Clin Oncol* 34(6) 611-635
31. Handley AP and Williams M (2015) The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review *J Am Assoc Nurse Pract* 27 54-61
32. Nelson D, Vesco KK, and Haney E, et al (2006) Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis *JAMA* 295 2057-2071
33. Vilar-González S, Pérez-Rozos A, and Cabanillas-Farpón R, Mechanism of hot flashes *Clin Transl Oncol* 13(3) 143-147 PMID: 21421458
34. Orleans RJ, Li L, and Kim MJ, et al (2014) FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes *N Engl J Med* 370(19) 1777-1779
35. American College of Obstetricians and Gynaecologists (2014) ACOG practice bulletin No. 141: management of menopausal symptoms *Obstet Gynecol* 123(1) 202-216
36. Aguglia E, Ravasio R, and Simonetti M, et al (2012) Use and treatment modalities for SSRI and SNRI antidepressants in Italy during the period 2003-2009, *Curr Med Res Opin* 28(9) 1475-1484
37. Shrestha P, Fariba KA, Abdijadid S. Paroxetine. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
38. Riemma G, Schiattarella A, La Verde M, Zarobbi G, Garzon S, Cucinella G, et al. Efficacy of Low-Dose Paroxetine for the Treatment of Hot Flushes in Surgical and Physiological Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Medicina (Kaunas)* 2019;55
39. 2017 May Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. pp 272-274, Chris Stubbs et al. *J Okla State Med Assoc*
40. 2022 May, The Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors in the Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Review of Clinical Trials. Azizi, Marzieh et al; *Iran J Med Sci*
41. Biglia N, Bounous VE, Susini T, Pecchio S, Sgro LG, Tuninetti V, Torta R. Duloxetine and escitalopram for hot flashes: efficacy and compliance in breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan;27(1).
42. Hayes LP, Carroll DG, and Kelley KW (2011) Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes *Ann Pharmacother* 45 388-394
43. Guttuso TJ Jr, Kurlan R, and McDermott MP, et al (2003) Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial *Obstet*
44. Butt DA, Lock M, and Lewis JE, et al (2008) Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial *Menopause* 15 310-318

45. Pandya KJ, Morrow GR, and Roscoe JA, et al (2005) Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial *Lancet* 366 818–824
46. Biglia N, Sgandurra P, and Peano E, et al (2009) Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: gabapentin versus vitamin E *Climacteric J Int Menopause Soc* 12 310–318
47. Simon JA, Gaines T, and LaGuardia KD (2016) Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial *Menopause* 23(11) 1214–1221
48. 48. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (2018) 'It's Going to Be a Useful Agent': Oxybutynin for Hot Flashes *Medscape* 10 Dec 10 2018 (Abstract GS6-02, presented 7 December 2018)
49. Winther K, Rein E, and Hedman C (2005) Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study *Climacteric* 8 162–170
50. Hellström AC and Muntzing J (2012) The pollen extract femal—a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms *Menopause* 19 825–829
51. Goldstein SR, Espié M, and Druckmann R (2015) Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? *Menopause* 22 1212–1214
52. Drewe J, Bucher KA, and Zahner C (2015) A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients *SpringerPlus* 4 65
53. Reed SD, Newton KM, and LaCroix AZ, et al (2008) Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the herbal alternatives for menopause (HALT) study *Menopause* 15(1) 51–58
54. Raus K, Brucker C, and Gorkow C, et al (2006) First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055 *Menopause* 13 678–691
55. Jacobson JS, Troxel AB, and Evans J, et al (2001) Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer *J Clin Oncol* 19(10) 2739–2745
56. Fritz H, Seely D, and McGowan J, et al (2014) Black cohosh and breast cancer: a systematic review *Integr Cancer Ther* 13 12–29
57. Leach MJ and Moore V (2012) Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms *Cochrane Database Syst Rev* 9 CD007244
58. Franco OH, Chowdhury R, and Troup J, et al (2016) Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis *JAMA* 315 2554–2563
59. Drewe J, Boonen G, Culmsee C. Treat more than heat—New therapeutic implications of *Cimicifuga racemosa* through AMPK-dependent metabolic effects. *Phytomedicine*. 2022 Jun
60. Kroenke CH, Caan BJ, and Stefanick ML, et al (2012) Effects of a dietary intervention and weight change on VMS in the women's health initiative *Menopause* 19 980–988
61. Caan BJ, Emond JA, and Su HI, et al (2012) Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors *J Clin Oncol* 30 1492–1497
62. Ayers B, Smith M, and Hellier J, et al (2012) Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial *Menopause* 19 749–759
63. Mann E, Smith MJ, and Hellier J, et al (2012) Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial *Lancet Oncol* 13 309–318
64. Donegan, E. , Frey, B. , McCabe, R. , Streiner, D. , Fedorkow, D. , Furtado, M. & Green, S. (2022). Impact of the CBT-Meno protocol on menopause-specific beliefs, dysfunctional attitudes, and coping behaviors. *Menopause*, 29 (8), 963-972.
65. Bailey TG, Cable NT, and Aziz N, et al (2016) Exercise training reduces the acute physiological severity of post-menopausal hot flushes *J Physiol* 594 657–667
66. Susanti HD, Sonko I, Chang PC, Chuang YH, Chung MH. Effects of yoga on menopausal symptoms and sleep quality across menopause statuses: A randomized controlled trial. *Nurs Health Sci*. 2022 Jun;24(2):368-379.
67. Cramer H, Rabsilber S, and Lauche R, et al (2015) Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors—A randomized controlled trial *Cancer* 13 2175–2184
68. Cramer H, Peng W, and Lauche R (2018) Yoga for menopausal symptoms—A systematic review and meta-analysis *Maturitas* 109 13–25
69. Lee YS, Wie C, Pew S, Kling JM. Stellate ganglion block as a treatment for vasomotor symptoms: Clinical application. *Cleve Clin J Med*. 2022 Mar 1;89(3):147-153.
70. Walega DR, Rubvbounoussin LH, and Banuvar S, et al (2014) Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women *Menopause* 21(8) 807–814
71. Dodin S, Blanchet C, and Marc I, et al (2013) Acupuncture for menopausal hot flushes ed *The Cochrane Collaboration, Cochrane Database Systematic Reviews* (Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd)
72. Befus D, Coeytaux RR, and Goldstein KM, et al (2018) Management of menopause symptoms with acupuncture: an umbrella systematic review and meta-analysis *J Altern Complement Med* 4 314–323
73. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Jul;30(7):681-694.

74. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117:922-927.
75. Garcia de Arriba S, Grüntkemeier L, Häuser M, May TW, Masur C, Stute P. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. *PLoS One*. 2022
76. Jozkowski KN, Herbenick D, Schick V, Reece M, Sanders SA, Fortenberry JD. Women's perceptions about lubricant use and vaginal wetness during sexual activities. *J Sex Med* 2013;10:484-492.
77. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B, et al. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. *PLoS One* 2012;7:e48328.
78. Wilkinson EM, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and clinical vaginal lubricants: impact on local vaginal micro environment and implications for epithelial cell host response and barrier function. *J Infect Dis* 2019;220:2009-2018.
79. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151-161.
80. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel group, clinical trial. *J Sex Med* 2013;10:1575-1584.
81. Ekin M, Yasar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283: 539-543.
82. Perceived Efficacy of Vaginal Dryness Relief: A Comparative Clinical Study between Sodium hyaluronate vaginal gel1 vs. Promestriene cream2" Duque-Estrada, Vivian Pessoto Rosa, Mariane Martins Mosca, Heliara Lopes do Nascimento, published by *Advances in Sexual Medicine*, Vol.7 No.1, 2017
83. Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari S. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016 Jan;4(1):69-78.
84. Nappi RE, Kotek M, Brestansky A, Giordan N, Tramentozzi E. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric* 2020;23:519-24
85. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society.
86. Carter J, Baser RE, Goldfrank DJ, Seidel B, Milli L, Stabile C, Canty J, Saban S, Goldfarb S, Dickler MN, Gardner GJ, Jewell EL, Sonoda Y, Kollmeier MA, Alektiar KM. A single-arm, prospective trial investigating the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2021;29:311-322
87. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022 Feb 24;13(2):71-100. doi: 10.5306/wjco.v13.i2.71.
88. D'Oria O, Giannini A, Buzzaccarini G, Tinelli A, Corrado G, Frega A, Vizza E, Caserta D. Fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy in gynecologic cancer patients: A valid therapeutic choice? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Oct;277:84-89. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.08.012. Epub 2022 Aug 24.
89. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017 May;99:10-15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.012. Epub 2017 Feb 4.
90. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms Martha Hickey, Rebecca A, Myra S Hunter, *BMJ* 2017;359:j5101 doi: 10.1136/bmj.j5101 (Published 23 November 2017)