

SIMPOSIO MANEJO TERAPÉUTICO EN EL CLIMATERIO Y MENOPAUSIA, EVIDENCIAS ACTUALES

SYMPOSIUM THERAPEUTIC MANAGEMENT OF THE CLIMACTERIC AND MENOPAUSE, RECENT EVIDENCES

1. Sección de Endocrinología Ginecológica y Jefa de Sección Climaterio, del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
 - a Jefa; Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología; Profesora Adjunta del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires
 - b Médica ginecóloga Asociada
 - c Becaria de Perfeccionamiento
 - d Médica Asociada; Miembro del Comité Científico de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE); Directora del II Curso Universitario Bianoal de especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva de La Plata de SAEGRE

Conflictos de interés: No hay conflictos de interés

Financiamiento: Los autores no recibieron patrocinio para la realización de esta investigación.

Recibido: 3 noviembre 2017

Aceptado: 22 diciembre 2017

Correspondencia:

Dra. Alejandra Belardo

📍 Formosa 2161, primer piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CP 1424)

✉ alejandra.belardo@hiba.org.ar

Citar como: Belardo MA, Starvaggi A, Cavanna MM, Pilnik S. Estrategias no farmacológicas para el manejo de los síntomas vasomotores en la menopausia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(1):61-67

Estrategias no farmacológicas para el manejo de los síntomas vasomotores en la menopausia

Non-pharmacologic strategies to treat menopausal vasomotor symptoms

María Alejandra Belardo^{1,a}, Agustina Starvaggi^{1,b}, Malena María Cavanna^{1,c},
Susana Pilnik^{1,d}

RESUMEN

Los síntomas vasomotores afectan a gran número de mujeres en la peri y posmenopausia, impactando notablemente en la calidad de vida; por otro lado, su duración en el tiempo es incierta y muchas veces prolongada. Si bien la terapia hormonal de la menopausia (THM) constituye el tratamiento más efectivo para los síntomas climatéricos en su conjunto, en algunos casos existen contraindicaciones para su uso. Por lo tanto, ofrecer estrategias de tratamiento en las mujeres con contraindicación al tratamiento hormonal resulta mandatorio. Contamos con una amplia gama de opciones no hormonales, tanto farmacológicas como no farmacológicas. Dentro de estas últimas se incluyen las terapias alternativas o naturales (isoflavonas y *cimicifuga racemosa*), las modificaciones sobre el estilo de vida y las terapias complementarias. Las terapias alternativas presentaron resultados controvertidos en cuanto a la efectividad sobre los síntomas climatéricos y, por otro lado, debido a que su mecanismo de acción involucra a los receptores estrogénicos, están contraindicadas en las pacientes con antecedentes personales de cánceres hormonodependientes. Las modificaciones del estilo de vida impactan positivamente la salud general de la mujer, más allá de los síntomas climatéricos. En cuanto a las terapias complementarias, las únicas recomendadas son la terapia cognitiva conductual y la hipnosis. Se debe individualizar en cada caso la mejor opción terapéutica, teniendo en cuenta los antecedentes, interacciones medicamentosas, estado cognitivo, entre otros, ya que el objetivo final es mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

Palabras clave. Sofocos, Síntomas vasomotores, Tratamiento no hormonal, Terapias alternativas, Isoflavona, *Cimicifuga racemosa*.

ABSTRACT

Vasomotor symptoms affect a large number of women in the peri and post menopause with significant impact on quality of life; the duration of these symptoms is uncertain and often prolonged. Although menopausal hormone therapy is the most effective treatment for climacteric symptoms, there are some contraindications for its use. Therefore, it is mandatory to offer other treatment strategies for women with contraindication to hormonal treatment. We have a wide range of non-hormonal options available, both pharmacological and non-pharmacological. Among the latter, we include alternative or natural therapies (isoflavones and *cimicifuga racemosa*), lifestyle changes, and complementary therapies. Alternative therapies show controversial results regarding effectiveness on climacteric symptoms, and their mechanism of action involves estrogen receptors; they are contraindicated in patients with a personal history of hormone-dependent cancers. Lifestyle modifications have a positive impact on women's general health, beyond the climacteric symptoms. The only complementary therapies recommended are cognitive behavioral therapy and hypnosis. In each case, the best therapeutic option should be individualized, taking into account the patient's clinical history, drug interactions and cognitive status, since the ultimate goal is to improve quality of life.

Keywords: Hot flushes, Vasomotor symptoms, Non-hormonal treatment, Alternative therapies, Isoflavone, *Cimicifuga racemosa*.



INTRODUCCIÓN

Los síntomas vasomotores (SVM) afectan entre 40 y 80% de las mujeres en la peri y posmenopausia, respectivamente, y la mayoría los refiere como de intensidad moderada a severa⁽¹⁾. En líneas generales, 1 de cada 4 mujeres es asintomática, 2 presentan sofocos moderados y 1 tiene sofocos severos. La máxima intensidad y frecuencia tiene lugar durante los 2 primeros años de posmenopausia. La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)⁽²⁾ describe a los sofocos como una sensación de calor intenso, con rubor de cara y cuello, acompañada de transpiración y taquicardia, frecuentemente seguido por escalofríos⁽³⁾.

Su intensidad, frecuencia y duración varían según los diferentes estudios. El estudio SWAN, (estudio observacional de la transición a la menopausia), en el que participaron 3 302 mujeres, con un seguimiento a 17 años, demostró una duración media total promedio de 7,4 años y una persistencia media de 4,5 años luego de la última menstruación (FUM). Los factores de riesgo relacionados a la mayor duración de los sofocos incluyeron mujeres jóvenes con nivel educativo bajo, así como el estrés, la depresión y la ansiedad⁽¹⁾. Otros estudios, como el *Melbourne Women's Midlife Health Project*⁽¹⁾ observó que la duración de los sofocos fue 5,2 años promedio y el *Penn Ovarian Aging Study*⁽¹⁾, 8,8 a 10,2 años, y 4,6 años luego de la FUM. Asimismo, se conoce que el mejor predictor independiente de duración total y duración luego de la FUM es el comienzo de los síntomas en estadios tempranos de la transición a la menopausia⁽¹⁾.

Si bien el climaterio constituye un período normal y fisiológico que no requiere sistemáticamente de tratamiento, cuando los síntomas, ya sea por su frecuencia y/o intensidad, impactan en la calidad de vida, es indicación realizar alguna intervención terapéutica a fin de mejorar la sintomatología.

Existe evidencia científica de que la terapia hormonal de la menopausia (THM) constituye el tratamiento más efectivo para los síntomas climatericos en su conjunto, incluyendo a los sofocos. Sin embargo, en algunos casos, ya sea por tener contraindicado el tratamiento hormonal o por resistencia a su uso, se debe buscar una alternativa al mismo⁽⁴⁾. La alternativa está representada

por la terapia no hormonal. Las indicaciones de tratamiento no hormonal incluyen la contraindicación al tratamiento hormonal (antecedente personal de cáncer hormonodependiente como mama o endometrio, o antecedente personal de evento tromboembólico, síndrome climatérico leve, mala respuesta a THM, mujer mayor de 60 años o 10 años después de la FUM, persistencia de los síntomas o negativa de la paciente a utilizarla).

TRATAMIENTO NO HORMONAL

Actualmente, como alternativa al tratamiento hormonal contamos con estrategias farmacológicas (clonidina, psicofármacos) y no farmacológicas (modificaciones sobre el estilo de vida, terapias complementarias y terapias alternativas). Es importante conocer el mecanismo de acción y eficacia, así como las contraindicaciones, efectos adversos e interacciones medicamentosas de cada una de estas opciones, para individualizar el tratamiento y poder ofrecer a la mujer que lo necesita la mejor opción terapéutica disponible. En esta revisión, nos abocaremos principalmente a las estrategias no farmacológicas.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS

El ginecólogo, como médico de atención primaria, cumple un rol primordial en la detección de hábitos y conductas de riesgo para la salud. Más allá de los SVM, la consulta ginecológica constituye una oportunidad única para impulsar cambios en el estilo de vida, asesoramiento acerca de hábitos saludables y abandono de conductas perjudiciales (como ser la consejera de cesación tabáquica). En cuanto a la posición de las principales sociedades, la NAMS en el año 2015 (5) publicó sus recomendaciones, dividiendo las intervenciones para el tratamiento de los sofocos en tres grupos según el nivel de evidencia. Dentro de las intervenciones recomendadas se encuentran la terapia cognitiva conductual y la hipnosis. Las intervenciones recomendadas con cautela debido a que los estudios no son concluyentes con respecto al impacto sobre los SVM, incluyen la pérdida de peso, la práctica de terapia de conciencia plena (*mindfulness*), el uso de isoflavonas y sus derivados y el bloqueo del ganglio estrelado. Y por último las que presentan evidencia inconclusa o insuficiente incluyen la práctica de ejercicio (aeróbico) y yoga, acupuntura, técnicas de relajación y enfriamiento (forma de vestirse,



ambientes fríos) y evitar los disparadores (alcohol, comidas picantes) (tabla 1).

Asimismo, la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) (6), en el año 2016 publicó sus recomendaciones en cuanto a estilo de vida, dieta y ejercicio, según nivel de evidencia *:

- Se recomienda el ejercicio regular para reducir la mortalidad general y cardiovascular. Grado de evidencia [B]
- La recomendación óptima de ejercicio es de al menos 150 minutos de ejercicio de intensidad moderada por semana. Dos sesiones semanales adicionales de ejercicios de resistencia pueden proporcionar beneficio adicional. Grado de evidencia [B]
- La intensidad recomendada de actividad aeróbica debe tener en cuenta la capacidad de la persona mayor
- La pérdida de peso de solo 5 a 10% es suficiente para mejorar muchas de los problemas asociados con el síndrome de resistencia a la insulina. Grado de evidencia [B]
- Los componentes básicos de una dieta saludable son varias raciones/día de frutas y verduras, fibras de legumbres, pescado dos veces por semana y poca grasa total (pero se recomienda el uso de aceite de oliva). El con-

sumo de sal debe ser limitado y la cantidad diaria de alcohol no debe exceder de 30 g para el hombre y 20 g para la mujer

- Se debe evitar fumar. Grado de evidencia [A]
- Las modificaciones de estilo de vida incluyen mantener relaciones sociales, y ser física y mentalmente activa.

* Grados de evidencia:

A: Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorio controlado categorizado como 1++ directamente aplicable a una determinada población; o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios controlados o un conjunto de trabajos categorizados como 1+ directamente aplicables a una determinada población demostrando la consistencia general de los resultados.

B: Conjunto de trabajos categorizados como 2++ directamente aplicables a una determinada población demostrando la consistencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios 1++ o 1+.

C: Conjunto de trabajos categorizados como 2+ directamente aplicables a una determinada población demostrando la consistencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios 2++.

D: Evidencia 3 o 4; o extrapolado de estudios 2+.

TABLA 1. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD NORTEAMERICANA DE MENOPAUSIA (NAMS) 2015 PARA EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES⁽⁵⁾.

Recomendación	Intervención
Recomendado	Terapia cognitiva-conductual Hipnosis
Recomendado con cautela (estudios no concluyentes)	Pérdida de peso Terapia de conciencia plena (<i>mindfulness</i>) Isoflavonas y sus derivados Bloqueo del ganglio estrellado
No recomendado (evidencia negativa, inconclusa o insuficiente)	Ejercicio (aeróbico) Yoga Acupuntura Técnica de relajación Técnicas de enfriamiento (forma de vestirse, ambientes fríos) Evitar los disparadores (alcohol, comidas picantes)

A continuación, se describirá en detalle las terapias mencionadas para el manejo no hormonal de los SVM.

TERAPIAS ALTERNATIVAS O NATURALES

FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos derivados de las plantas que poseen una débil acción estrogénica. El grupo más estudiado es el de las isoflavonas principalmente derivadas de la soja, genisteína y daidzeína, las cuales presentan una estructura similar al estradiol.

Pueden ser incorporados mediante modificaciones en la dieta o como suplementos dietarios. Muchos alimentos son fuente de fitoestrógenos,



es el caso de legumbres, principalmente soja (isoflavonas), semillas de lino (lignanos), alfalfa y brotes de soja (cumestanos)⁽⁴⁾.

Los fitoestrógenos se administran por vía oral y son metabolizados por las bacterias intestinales. Este metabolismo intestinal parece clave para la potenciación de su acción, y determinante para la respuesta al tratamiento. La capacidad para metabolizar los fitoestrógenos varía según la etnia, siendo de un 30% en mujeres norteamericanas⁽⁵⁾ y un porcentaje mucho mayor en mujeres asiáticas. Posteriormente son conjugados en el hígado y se excretan por vía renal.

En cuanto a su mecanismo de acción, circulan en el torrente sanguíneo mayormente como forma conjugada (inactiva), lo que hace que su acción sea 100 a 500 veces menor que la de los estrógenos naturales⁽⁵⁾. Se unen al receptor estrogénico alfa (RE α) y beta (RE β), teniendo más afinidad con el RE β . Se cree que la función biológica de las isoflavonas depende de los niveles endógenos de estradiol⁽⁵⁾, pudiendo mostrar tanto una acción agonista como antagonista⁽⁷⁾. Cuando los niveles endógenos de estradiol están elevados, las isoflavonas presentarían acción antiestrogénica a través de la unión con RE α ⁽⁵⁾. Cuando los niveles se encuentran bajos (como ocurre en la posmenopausia), presentarían acción estrogénica mediante la activación de los RE β . Tienen además otras acciones como, por ejemplo, unión a receptores serotoninérgicos y de IGF-1, unión a radicales libres, inducción de la metilación del ADN, regulación de la actividad quinasa y de la expresión de ARN. Por lo tanto, presentan propiedades antioxidantes, antiproliferativas, antimutagénicas y antiangiogénicas.

Con respecto a su eficacia sobre los síntomas climatéricos, los resultados de los diferentes estudios son controvertidos⁽⁸⁾, teniendo un mayor impacto a nivel de síntomas somáticos y psicológicos, no siendo tan así sobre los síntomas urogenitales.

En cuanto a los sofocos, las isoflavonas y sus derivados son más efectivos que el placebo⁽⁹⁾, y deberían ser indicados en mujeres con sofocos moderados a severos⁽⁷⁾. Sin embargo, una revisión de Cochrane en 2013 concluyó que no hay evidencia consistente que demuestre que los suplementos con fitoestrógenos reduzcan efectivamente la frecuencia o severidad de los SVM

en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas⁽¹⁰⁾.

Con respecto a la masa ósea, los fitoestrógenos estimularían la acción de los osteoblastos e inhibirían la de los osteoclastos, favoreciendo la aposición ósea y aumentando la densidad del hueso⁽⁷⁾. En una revisión sistemática donde se evaluaron 23 publicaciones, se observó que, si bien las isoflavonas tienen efectos probablemente beneficiosos en la salud ósea, existiría cierta controversia en cuanto a los cambios que efectivamente producen en la densidad mineral ósea⁽¹¹⁾.

En referencia a enfermedades oncológicas, la menor incidencia de las mismas en China y Japón en comparación con EE UU se atribuyó al mayor consumo de soja en estos países. Algunos estudios demostraron el beneficio potencial de las isoflavonas para la prevención del cáncer de colon, endometrio y ovario. En cuanto al cáncer de mama, por el contrario, los estudios tuvieron resultados controvertidos. La exposición prepuberal de los acinos mamarios a los fitoestrógenos podría causar maduración precoz de los mismos y por lo tanto conferir protección. En contraste, la exposición pospuberal sin maduración mamaria podría potencialmente incrementar el riesgo de cáncer a través de su acción agonista estrogénica. A su vez, se ha postulado que la genisteína tendría una acción proliferativa sobre epitelio mamario in vivo. Por lo tanto, de acuerdo a lo que se conoce hasta la actualidad, no se recomienda el uso de isoflavonas en mujeres con antecedente de cáncer de mama⁽¹²⁾.

CIMICIFUGA RACEMOSA

La *cimicifuga racemosa* (*actaea racemosa*, *black cohosh*, *black bugbane*, *black snakeroot*, *fairy candle*) es una hierba perenne proveniente de la familia *Ranunculaceae*, nativa de EE UU y Canadá. Históricamente fue utilizada para el alivio de la dismenorrea, durante el trabajo de parto y para el alivio de los síntomas climatéricos, por sus propiedades sedantes. Los extractos de *cimicifuga* contienen glicósidos de triterpenos y ácidos fenólicos⁽⁵⁾.

El metabolito activo es desconocido y su mecanismo de acción es poco claro⁽⁴⁻⁵⁾. En un principio se creía que tenía un efecto estrogénico; sin embargo, estudios actuales indicarían que actuaría



como agonista parcial de los receptores de serotonina, receptores de opioides y que también tendría efecto dopaminérgico⁽⁷⁾. En 2012 una revisión de Cochrane analizó 16 ensayos clínicos aleatorios y controlados que incluían 2 027 mujeres peri y posmenopáusicas tratadas con 40 mg de *cimicifuga racemosa* durante 23 semanas. No se encontraron diferencias significativas en la reducción de los sofocos entre las mujeres que recibieron el tratamiento y el grupo placebo⁽¹³⁾. No se conocen interacciones medicamentosas, aunque podría interferir con el tamoxifeno⁽¹⁴⁾. En síntesis, debido a que su mecanismo de acción es desconocido, no está recomendado su uso concomitante con terapia hormonal en mujeres con historia personal de cáncer hormono-dependiente.

INTERVENCIONES SOBRE EL ESTILO DE VIDA Y TERAPIAS COMPLEMENTARIAS

En la literatura existen pocos ensayos clínicos aleatorios de envergadura que recomienden las intervenciones en el estilo de vida y las terapias complementarias como tratamiento de primera línea. Sin embargo, tanto la buena alimentación, como el ejercicio físico y distintas técnicas de relajación son necesarias para lograr una buena calidad de vida.

Como vimos previamente, las sociedades internacionales, ya sea la Sociedad Europea de Menopausia en 2015⁽⁴⁾, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) en 2015⁽⁵⁾ y la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) en 2016⁽⁶⁾, publicaron las últimas recomendaciones en cuanto a los cambios en el estilo de vida y las terapias complementarias.

Dentro de las recomendaciones de nivel 1 (demostradas mediante ensayos clínicos aleatorios de buena calidad) se encuentran únicamente la terapia cognitivo-conductual y la hipnosis⁽⁵⁾.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) consiste en un tratamiento psicológico estructurado de duración limitada que ha sido ampliamente investigado y que ha demostrado ser altamente efectivo para reducir los síntomas en una gama de condiciones de salud mental y relacionadas con la salud que incluye hasta la depresión mayor⁽¹⁵⁾. La TCC se basa en la premisa que los pensamientos y comportamientos de cada persona en forma individual tienen un papel importan-

te en la determinación de las respuestas emocionales⁽¹⁶⁾. Dos ensayos clínicos controlados, aleatorios y doble ciego, el MENOS 1⁽¹⁷⁾ (el cual comparó mujeres con cáncer de mama con TCC versus población sin intervención) y el MENOS⁽¹⁸⁾ (mujeres sanas con TCC versus población sin intervención), demostraron una reducción significativa en la intensidad de los SVM⁽⁵⁾. La TCC impacta positivamente tanto en la percepción de los SVM como en el control del estrés, mejorando la calidad de vida, la calidad del sueño y los SVM⁽¹⁴⁾.

La hipnosis es una terapia psicofísica que implica un estado de profunda relajación y un estado mental de imágenes y sugerencias individualizado⁽⁵⁾. La hipnosis se estudia para una amplia gama de patologías, como por ejemplo para los estados de ansiedad y de dolor crónico. Con respecto a los SVM, existen dos ensayos clínicos, uno que aleatorizó pacientes con historia personal de cáncer de mama⁽¹⁹⁾ y otro que incluyó mujeres con más de siete sofocos diarios⁽²⁰⁾. Ambos concluyeron que las pacientes del grupo que realizaron terapia con hipnosis redujeron alrededor de un 70% la frecuencia e intensidad de los sofocos.

Dentro de las recomendaciones con evidencia no concluyente o insuficiente, se encuentran el descenso de peso, ejercicio físico, terapia de conciencia plena (*mindfulness*)⁽²¹⁾, diferentes técnicas de relajación⁽²¹⁾, yoga⁽²¹⁾, acupuntura^(22,23), técnicas de enfriamiento, evitar disparadores y el bloqueo del ganglio estrellado.

Con respecto al descenso de peso, más allá que la evidencia sea inconsistente⁽⁵⁾ con respecto a la reducción de los SVM, es ampliamente reconocido su impacto positivo a nivel metabólico y cardiovascular. La pérdida de peso de solo 5 a 10% es suficiente para mejorar muchos de los problemas asociados con el síndrome de resistencia a la insulina⁽⁶⁾. Los componentes básicos de una dieta saludable son varias raciones/día de frutas y verduras, fibras de legumbres, pescado dos veces por semana, y baja grasa total. El consumo de sal debe ser limitado y la cantidad diaria de alcohol no debe exceder de 30 g para el hombre y 20 g para la mujer⁽⁶⁾.

Es importante realizar ejercicio de forma regular, ya que disminuye la mortalidad general y la cardiovascular. La recomendación óptima de ejer-



cicio es de al menos 150 minutos de ejercicio de intensidad moderada por semana. Dos sesiones semanales adicionales de ejercicios de resistencia pueden proporcionar beneficio adicional⁽⁶⁾. Con respecto a los SVM, la evidencia es controvertida, ya que algunos trabajos demuestran reducción de los síntomas⁽²⁴⁾, mientras que otros describen al ejercicio físico como gatillo de los SVM⁽²⁵⁾.

La técnica del bloqueo del ganglio estrellado es muy utilizada por los anestesiólogos como tratamiento del dolor y, aunque faltan ensayos clínicos aleatorios, parecería ser una técnica prometedora para el tratamiento de los SVM⁽⁵⁾. El ganglio estrellado es una estructura neuronal bilateral localizada en la región cervical anterior entre C6 y T2. Se realiza el bloqueo del mismo de manera segura bajo guía ecográfica, inyectando un anestésico local (por ejemplo, bupivacaína) a nivel de C6. El efecto se mantiene durante varios meses⁽²⁶⁾. El mecanismo de acción del ganglio estrellado con respecto a los SVM no está aun dilucidado.

CONCLUSIÓN

En cuanto a las estrategias no farmacológicas del tratamiento no hormonal para los síntomas climatéricos, se requieren ensayos clínicos aleatorios con mayor número de pacientes para lograr una evidencia científica de mayor calidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-39. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
2. Sede Web NAMS: <http://www.menopause.org>
3. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Women's Mental Health.* 2007;10:247-57.
4. Mintziori G, Lambrinoukaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depipere H, Erel CT, et al. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas.* 2015;81(3):410-3. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.04.009.
5. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climateric.* 2016;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
7. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas.* 2010;66:333-43. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.05.010.
8. Depypere HT, Comhaire FH. Herbal preparations for the menopause: beyond isoflavones and black cohosh. *Maturitas.* 2014; 77:191-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.001.
9. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2012; 19:776-90. doi: 10.1097/gme.0b013e3182410159.
10. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J & Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; (12): CD001395. doi: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
11. Abdi F, Alimoradi Z, Haqi P, Mahdizad F. Effects of phytoestrogens on bone mineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials. *Climacteric.* 2016;(6):535-45.
12. Sirotkin A, Harrath A. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol.* 2014;74:230-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.057.
13. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD007244. doi: 10.1002/14651858.CD007244.pub2.
14. Woyka J. Consensus statement for non-hormonal-based treatments for menopausal symptoms. *Post Reproductive Health.* 2017;23(2):71-5. doi: 10.1177/2053369117711646.
15. Butler C, Chapman E, Forman M, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioural therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev.* 2006;26:17-31.
16. Green SM, Key BL, McCabe RE. Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review. *Maturitas* 2015;80:37-47. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.10.004.
17. Mann E, Smith M, Hellier J, Hunter MS. A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment (MENOS 1): trial protocol. *BMC Cancer.* 2011;11:44. doi: 10.1186/1471-2407-11-44.
18. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. 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.* 2012;19:749-59. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.
19. Elkins G, Marcus J, Stearns V, M Perfecto, Rajab MH, Ruud C, et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2008;26:5022-6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6389.



20. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2013;20:291-8. doi: 10.1097/GME.0b013e31826ce3ed.
21. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisuranont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (7): CD008582. doi: 10.1002/14651858.CD008582.pub2.
22. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD007410. doi: 10.1002/14651858.CD007410.pub2.
23. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2015;22:234-44. doi: 10.1097/GME.0000000000000260.
24. Stojanovska L, Apostolopoulos V, Polman R, Borkoles E. To exercise, or, not to exercise, during menopause and beyond. *Maturitas*. 2014;77:318-23. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.01.006.
25. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD006108. doi: 10.1002/14651858.CD006108.pub4.
26. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21:807-14. doi: 10.1097/GME.0000000000000194.

