

## **A obesidade agrava os sintomas climatéricos em mulheres na pós menopausa.**

Juliane Gonçalves Costa Dechichi<sup>1</sup>

Raquel Moreira Rodrigues<sup>1</sup>

Guilherme Morais Puga<sup>1</sup>

Nádia Carla Cheik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Fisiologia Cardiorrespiratória e Metabólica, Faculdade de Educação Física e Fisioterapia, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

### **Resumo**

**Introdução:** O hipoestrogenismo característico do climatério ocasiona alterações fisiológicas como modificação da distribuição da gordura corporal, alterações metabólicas, inflamatórias e os sintomas climatéricos são os efeitos clínicos mais evidentes deste período. **Objetivo:** Verificar se há correlação entre o índice de massa corporal e os sintomas do climatério em mulheres na pós menopausa. **Métodos:** Participaram do estudo 109 mulheres pós menopausadas, com idade de  $57 \pm 8$  anos, IMC  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> e  $8 \pm 8$  anos após a menopausa. Para a avaliação dos sintomas climatéricos foram utilizados os questionários específicos para essa população: Índice de Kupperman-Blatt (KB), Menopause Rating Scale (MRS) e Escala de Cervantes de qualidade de vida (EC). A análise dos dados foi realizada através do teste do chi-quadrado, ANOVA com teste post hoc de Bonferroni e regressão linear simples. **Resultados:** Nos escores dos questionários as mulheres eutróficas apresentaram menor pontuação que significa menos sintomas ( $p < 0,03$ ) do que obesas em dois questionários (KB=  $20 \pm 10$  e  $28 \pm 10$ ; MRS=  $13 \pm 7$  e  $20 \pm 10$ ). No questionário de KB a sintomatologia de intensidade leve foi significativamente mais frequente em eutróficas (50%) do que sobrepeso (26%) e obesidade (26%), e mais severo em obesas (28%) do que sobrepeso (5%), eutrófica (4%). **Conclusão:** Maior frequência e severidade dos sintomas climatéricos foram relacionados com a obesidade, medidos por diferentes instrumentos em mulheres na pós menopausa.

**Palavras chave:** Sintomas climatéricos; obesidade; menopausa.

### **Introdução**

O climatério é o período em que ocorrem as mudanças no ciclo menstrual devido a alterações endócrinas como a redução da produção de estrogênio, e esse período

divide-se em: pré-menopausa, perimenopausa, menopausa e pós menopausa <sup>1</sup>. Em consonância com o aumento da expectativa de vida no Brasil para as mulheres, o fato de que a menopausa ocorre por volta dos 50 anos, propicia um maior número de mulheres vivendo quase 1/3 de suas vidas na fase da pós menopausa <sup>2</sup>.

O aparecimento dos sintomas está relacionado a tecidos e órgãos que possuem receptores de estrogênio ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e em situação de hipoestrogenismo apresentam manifestações clínicas<sup>3</sup>, sendo os mais comuns os relacionados à síndrome geniturinária da menopausa (SGM), osteoporose e sintomas vasomotores. São sintomas vasomotores os fogachos, suores noturnos, palpitação, acometendo 80% das mulheres no climatério, sendo que 50% tem a qualidade de vida afetada devido a intensidade e frequência desses sintomas <sup>1,4</sup>.

Os sintomas sofrem influência multifatorial, que além dos baixos níveis de estrogênio, também estão relacionados com o processo de envelhecimento e fatores psicossociais<sup>5</sup>. Portanto, nem todas as alterações (libido, humor, cognição ou ganho de peso) são específicas da menopausa, mesmo podendo ser secundárias a sintomas vasomotores e subsequente insônia. Várias doenças também ocorrem associadas à menopausa como obesidade, doença vascular coronariana, câncer de órgãos reprodutivos, depressão e demência <sup>4</sup>.

Além das alterações no sistema reprodutivo, há mudanças decorrentes do processo de envelhecimento, que quando somados ao estilo de vida ocasionam mudanças importantes na composição corporal das mulheres neste período<sup>6</sup>. Quando relacionado o fator idade e redução gradativa do metabolismo, há um aumento na massa corpórea de 250g/ano e quando considerado o período do climatério esse aumento pode chegar a 800g/ano, podendo representar crescimento de 20% na gordura corporal <sup>7</sup>.

Segundo comparação de dados epidemiológicos de 2015<sup>8</sup> e 2018<sup>9</sup> da Pesquisa de Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças Crônicas por inquérito telefônico (Vigitel) houve aumento do excesso de peso e obesidade entre as mulheres, de 45,9% para 53,9% e de 16,2% para 20,7%, respectivamente. E quando consideramos a incidência de obesidade com o passar dos anos há aumento gradual entre as faixas etárias, sendo de 24,9% em mulheres de 45 a 54 anos e 27,7% entre 55 e 64 anos.<sup>9</sup>

As alterações fisiológicas no período do climatério ocorrem não somente da falência ovariana, mas também de modificações do funcionamento hipotalâmico e hipofisário<sup>7</sup>. Além disso, o estrogênio é um hormônio que está relacionado com efeitos

diretos no tecido adiposo<sup>10</sup>, perfil inflamatório e de estresse oxidativo<sup>11</sup>. Essas alterações decorrentes do climatério característico da pós menopausa, podem representar um link entre a obesidade e o climatério implicando no aumento e distribuição da gordura corporal e possivelmente afetando a frequência e intensidade dos sintomas.

O estudo de Sacoomani e colaboradores<sup>12</sup> analisou a relação entre obesidade e sintomas climatéricos, encontrando essa relação em pós menopausadas porém com mulheres em várias etapas do climatério. Já no estudo de Essa e colaboradores<sup>13</sup> eles encontraram que mulheres obesas tem 2.11 vezes mais risco de desenvolver sintomas quanto comparada com mulheres de IMC normal, porém com outros fatores correlacionados como doenças crônicas, fumo e com análise de questionário de sintomatologia diferente do utilizado em nosso estudo. O nosso estudo visa compreender o grupo de mulheres na pós menopausa que permitiria o entendimento do comportamento segundo um mesmo estado de hipoestrogenismo, não tabagista, para compreensão específica do fator massa corporal nos sintomas e utilizando três questionários distintos, com análise mais específica dos sintomas.

Nossa hipótese é de que há uma interferência da massa corporal, mais especificamente do IMC na expressão dos sintomas climatéricos, de forma que maior será a intensidade e frequência desses sintomas em mulheres na pós menopausa à medida que aumentam os valores do índice de massa corporal. Portanto o objetivo deste estudo é correlacionar o índice de massa corporal com os sintomas do climatério em mulheres na pós menopausa.

## **Métodos**

### **Participantes**

Participaram do estudo 109 mulheres na pós-menopausa recrutadas através de anúncios em mídias tradicionais (jornais, rádio e TV) e eletrônicas (mídias sociais), com o fornecimento de um contato telefônico para os interessados. Após o contato, foram agendadas entrevistas para verificar a conformidade com os seguintes critérios de inclusão: idade entre 50-70 anos; amenorréia de no mínimo 12 meses; não fazer uso de terapia hormonal ou com fitoestrogênicos; não tabagista.

### **Design do estudo**

Trata-se de um estudo observacional, com corte transversal, realizado em forma de entrevista. Foram aplicados questionários específicos para avaliação dos sintomas

climatéricos e anamnese contendo dados de idade, tempo após a menopausa (anos), peso e altura (auto referidos) para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Todas as avaliações foram previamente agendadas e os questionários foram aplicados no Laboratório de Fisiologia Cardiorespiratório e Metabólico (LAFICAM), situado na Faculdade de Educação Física e Fisioterapia (FAEFI) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Universidade Federal de Uberlândia; CAAE: 40622414.9.0000.5152).

### **Avaliação dos sintomas climatéricos**

Para avaliação dos sintomas climatéricos foram utilizados três questionários específicos para essa população: Índice de Kupperman – Blatt (IMBK)<sup>14</sup>, *Menopause Rating Scale* (MRS)<sup>15</sup> e Escala de Cervantes<sup>16</sup>.

O Índice de Blatt Kupperman (IMBK) compõe-se de onze sintomas (vasomotores, parestesia, insônia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaleia, palpitações, formigamento), aos quais são atribuídas diferentes pontuações. O escore total da soma desses valores é classificado em leve (valores até 19), moderado (de 20 a 35) ou intenso (acima de 35)<sup>17</sup>.

O *Menopause Rating Scale* (MRS) é composto por onze questões, nos domínios psicológico, somático e urogenital. Há cinco possibilidades de respostas em cada pergunta de acordo com a intensidade desses sintomas: em ausente (0 pontos), pouco severo (1 ponto), moderado (2 pontos), severo (3 pontos) ou muito severo (4 pontos). A pontuação total pode variar de zero a 44 pontos. E ser classificado em: assintomáticos ou escassos (0-4 pontos), leves (5-8 pontos), moderados (9-15 pontos) ou severos (mais de 16 pontos)<sup>18</sup>.

A Escala de Cervantes é um questionário formado por 31 questões, divididas nos quatro domínios que avaliam menopausa e saúde (15 itens), domínio psíquico (9 itens), relacionamento de casal (3 itens) e sexualidade (4 itens). Em cada pergunta à seis possibilidades de repostas com pontuações de 0 a 5. Por possuir uma escala negativa as questões positivas (4, 8, 13, 15, 20, 22, 26 e 30) tem uma pontuação invertida para a soma total. A somatória dos pontos pode variar de zero a 155 correspondendo da melhor a pior qualidade de vida no climatério<sup>16</sup>.

### **Análise estatística**

Para verificar a diferença entre os grupos eutróficas (n=24), sobrepeso (n=39) e obesas (n=46) em relação as características clínicas (idade, tempo menopausa) e a

pontuação dos questionários foi utilizado a ANOVA *one way* com teste de post hoc de Bonferroni. Para verificar frequência de sintomas foi utilizado o teste qui-quadrado e para analisar a relação entre os questionários foi utilizado a correlação de Spearman. A relação entre os sintomas e o IMC foi feita através da análise de regressão linear. O nível de significância foi  $p < 0,05$ . Todas as análises foram realizadas no software SPSS versão 23.0.

## Resultados

Os dados clínicos e de sintomas estão demonstradas na Tabela 1. As voluntárias (n=109) foram divididas em três grupos de acordo com os valores do índice de massa corporal classificados pela OMS<sup>19</sup>: Eutróficas (n=24), com sobrepeso (n=39) e obesas (n=46) e não houve diferença na idade ( $52 \pm 7$ ,  $55 \pm 9$  e  $57 \pm 5$  anos) ou tempo em amenorreia ( $4 \pm 7$ ,  $6 \pm 8$  e  $5 \pm 8$  anos) entre os grupos, respectivamente.

Os três questionários utilizados apesar de diferentes em pontuação total, categorização dos sintomas e de pontuação por questão, são específicos para avaliar sintomas do climatério e apresentaram correlação significativa ( $p < 0,01$ ), positiva e forte ( $r > 0,7$ ), compartilhando uma variação maior que 75% entre eles.

Nos escores dos questionários o grupo de Eutrófico apresentou menor sintomatologia climatérica quando comparado com o grupo obeso nos questionários Índice de Kupperman ( $p < 0,01$ ) e MRS ( $p = 0,01$ ), porém não na Escala de Cervantes ( $p = 0,07$ ). Não houve diferença significativa entre a pontuação das mulheres com sobrepeso em nenhum dos questionários quando comparadas as eutróficas ou obesas.

**Tabela 1.** Características clínicas e escores dos questionários dos grupos de acordo com classificação do Índice de massa corporal (IMC) (n=109).

	<b>Eutróficas (n=24)</b>	<b>Sobrepeso (n=39)</b>	<b>Obesas (n=46)</b>	—
Idade (anos)	$52 \pm 7$	$55 \pm 9$	$57 \pm 5$	
Tempo após menopausa (anos)	$4 \pm 7$	$6 \pm 8$	$5 \pm 8$	
Massa Corporal (kg)	$58 \pm 6$	$69 \pm 5$	$90 \pm 12$	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$22 \pm 1$	$27 \pm 1$	$34 \pm 4$	
Questionários (pontuação)				
Kupperman - Blatt	$20 \pm 10^*$	$24 \pm 8$	$28 \pm 10$	
Escala de Cervantes	$44 \pm 25$	$57 \pm 23$	$58 \pm 25$	
MRS	$13 \pm 7^*$	$18 \pm 7$	$20 \pm 10$	

MRS: Menopause Rating Scale. ANOVA one way, post hoc Bonferroni.

\*p<0,05: eutróficas vs obesas.

A tabela 2 mostra a frequência de acordo com as classificações de cada questionário e com o IMC. Para melhor compreensão da análise da distribuição entre os questionários, no questionário MRS que possui 4 classificações (assintomático, leve, moderado e severo), agrupamos as classificações assintomático e leve em apenas uma. O questionário Cervantes não possui classificação, portanto optamos por não apresentar as distribuições para não alterar a compreensão do escore deste questionário. A sintomatologia associada ao climatério de intensidade leve foi significativamente mais frequente ( $p<0,01$ ) no Índice de Kupperman em eutróficas (50%) do que sobrepeso (26%) e obesidade (26%), e mais severo em obesas (28%) do que sobrepeso (5%) e eutróficas (4%).

**Tabela 2.** Distribuição porcentual de mulheres eutróficas, com sobrepeso e obesas, segundo os sintomas do climatério (n=109).

	<b>eutrófico (n=24)</b>		<b>sobrepeso (n=39)</b>		<b>obesidade (n=46)</b>		
	n	%	n	%	n	%	p
<b>Kupperman- Blatt</b>							
leve	12	50%	10	26%	12	26%	<0,01
moderado	11	46%	27	69%	21	46%	
intenso	1	4%	2	5%	13	28%	
<b>Menopause Rating Scale</b>							
assintomático +leve	7	29%	3	8%	6	13%	
moderado	7	29%	13	33%	10	22%	0,11
severo	10	42%	23	59%	30	65%	

Qui-quadrado  $p<0,05$ .

Na tabela 3 a análise de regressão linear mostrou que o índice de massa corporal prevê a severidade dos sintomas climatéricos e que 16%, 9% e 9% das variações ( $r^2$ ) dos questionários Índice de Kupperman-Blatt, Escala de Cervantes e MRS respectivamente, são explicadas pelo IMC, mostrando uma relação moderada entre as variáveis (valores de r entre 0,3 e 0,6).

**Tabela 3.** Índice de massa corporal como fator influenciador de sintomatologia climática pelos três questionários utilizados.

Questionários	Índice de massa corporal		
	r	$\beta$	p
Kupperman-Blatt	0,4	0,673	<0,01
Escala de Cervantes	0,3	1,105	<0,01
Menopause Rating Scale	0,3	0,421	<0,01

Análise de regressão linear.

### Discussão

Este estudo foi realizado para verificar a associação entre sintomas da menopausa e massa corporal em mulheres na pós menopausa. Os resultados mostraram que a frequência e intensidade dos sintomas são maiores à medida que se atinge maior índice de massa corporal, com diferenças entre eutróficas, sobrepeso e obesas, relacionando que a mudança de classificação de acordo com a massa corporal já é suficiente para afetar a qualidade de vida no climatério.

Os sintomas climatéricos são as manifestações clínicas mais comuns que compreendem este período e sofrem influência multifatorial, que além dos baixos níveis de estrogênio, também estão relacionados com o processo de envelhecimento e fatores psicossociais. Eles acometem cerca de 80% das mulheres sendo que 50% delas tem a qualidade de vida afetada devido a intensidade e frequência desses sintomas <sup>1,4</sup>. Portanto, para reconhecimento destes sintomas faz-se necessário a utilização de ferramentas que possibilitem a análise completa dessas manifestações. Para tanto, utilizamos três questionários diferentes, porém complementares que possibilitaram compreender não somente de forma pontual os sintomas com o MRS, mas de forma aditiva com a Escala de Cervantes de qualidade de vida e o mais usado na rotina ambulatorial, o Índice de Kupperman-Blatt.

O estudo de Sarccomani <sup>12</sup> utilizou um dos questionários aplicados em nosso estudo e encontrou média de pontuação para MRS de 10, o que diferencia dos nossos achados com pontuações de média 17, porém utilizaram um grupo mais jovem (45 a 60 anos) e em outra fase do climatério, o que justificaria a menor pontuação encontrada. O estudo de Ruan e colaboradores<sup>20</sup>, corroboram com nossos achados, em que mulheres na pós menopausa (50 a 70 anos), como analisadas em nosso estudo, apresentam maior

frequência e severidade de sintomas do que mulheres em fases anteriores do climatério, como peri menopausa. Além disso, pode haver a associação do aparecimento do sintomas de longo prazo e efeitos mais visíveis do envelhecimento, como por exemplo na atrofia e ressecamento vaginal<sup>21</sup>, podendo gerar assim mais sintomas, e consequentemente maior pontuação<sup>7</sup>.

No estudo realizado por Yim e colaboradores<sup>22</sup>, as variáveis idade, obesidade e nível de atividade física demonstraram estar associados com a severidade dos sintomas. O fator idade parece afetar principalmente sintomas sexuais e vasomotores, enquanto o fator obesidade parecer estar mais relacionado com sintomas físicos e vasomotores. Em nosso estudo não avaliamos o nível de atividade física, porém estudos mostram que mulheres ativas possuem menos sintomas que as inativas, e que em 10 semanas de exercício físico moderado pode-se reduzir em até 50% os sintomas climatéricos<sup>23</sup>.

Os resultados encontrados neste estudo demonstraram que, não só a obesidade, mas também o sobrepeso é um fator importante e significativo para o aumento de sintomas climatéricos, em que encontramos associação desta relação, com valores crescentes de pontuação para cada aumento e mudança de classificação de IMC. O tecido adiposo mesmo em poucas quantidades pode ser patogênico pelas consequências adversas da excessiva massa gorda e/ou pela atividade endocrinológica negativa e está associada a muitas doenças metabólicas<sup>24</sup>. A presença de doenças metabólicas parece ser um fator agravante dos sintomas do climatério, assim como idade e sobrepeso como mostrado no estudo de Fernandez-Alonso e colaboradores<sup>25</sup>.

Considerando o aumento médio de 0,8Kg/ano de peso no período do climatério<sup>7</sup> e a crescente projeção de mulheres com sobrepeso (de 29% para 53,9%) e obesidade (8% para 20,7%) baseados em dados dos últimos 35 anos<sup>26</sup>, faz-se necessário atenção, tratamento e acompanhamento dessa população desde os primeiros sinais de descontrole da massa corporal ou de sobrepeso para que não haja agravamento do quadro.

Mulheres pós menopáusicas possuem maiores riscos de desenvolvimento de doenças cardiometabólicas e um dos fatores influenciadores além de parâmetros de estilo de vida (inatividade física e alimentação não saudável), a redução do estrogênio, característica do período da menopausa, pode causar alterações no gasto energético, redução da sensibilidade da leptina<sup>27</sup>. O estrogênio está relacionado com a regulação de vários processos fisiológicos e possui receptores ( $\alpha$  e  $\beta$ ) em diversos órgãos e tecidos<sup>28</sup>, com efeitos no perfil inflamatório, estresse oxidativo<sup>11</sup> e com ação direta no tecido

adiposo<sup>10</sup>, e mais especificamente controlando o balanço energético, adiposidade e a distribuição de gordura corporal, e no aparecimento de sintomas climatéricos.

O sintomas vasomotores atingem mais de 70% das mulheres em alguma fase do climatério e são mais evidentes em mulheres obesas<sup>12</sup>, e apesar dos motivos não serem completamente elucidados, pode estar relacionado com a função termorregulatória alterada<sup>29</sup> e o papel do tecido adiposo agindo como uma camada isolante que não permite a troca de calor<sup>30</sup>, o que causaria maior aumento dos fogachos nessa população. Adicionalmente, mulheres na pós menopausa acumulam mais gordura na porção central (intra-abdominal) quando comparados a mulheres na pré menopausa que possuem maior proporção de tecido adiposo subcutâneo, com maior concentração de receptores de estrogênio enquanto o tecido adiposo visceral possui em sua maioria receptores androgênicos<sup>27</sup>.

Outro mecanismo que tem sido discutido para explicar a presença dos sintomas, principalmente os vasomotores, e que pode ajudar a explicar a correlação com IMC elevado são alterações do sistema autonômico. No estudo de Zambotti e colaboradores<sup>31</sup>, foi mostrado que durante os fogachos há maior ativação simpática e reduzida ativação parassimpática. O desbalanço autonômico, com maior ativação crônica do simpático é característica também presente na obesidade<sup>32</sup>, o que poderia potencializar a presença de sintomas nesta população somados a alteração na termorregulação e reduzida liberação de calor devido ao acúmulo de tecido adiposo.

### **Pontos fortes e limitações**

Um dos pontos fortes do nosso estudo é que utilizamos três questionários específicos para essa população. Tendo as características de aplicabilidade, utilização na prática clínica e abrangência de questões abordadas possibilitado uma avaliação confiável dos dados e permitindo que seus resultados se complementem. Além disso, outro ponto forte é que homogeneizamos, de certa forma, importantes fatores influenciadores dos sintomas, e possibilitando a compreensão da influência do fator obesidade de forma a analisar em um mesmo estado menopausal (pós menopausa) e estabelecendo uma faixa etária para análise (50 a 70 anos). Um ponto fraco do estudo foi que, apesar de não ser o objetivo do nosso trabalho, não avaliamos o nível de atividade física, o que poderia complementar os resultados obtidos e ampliar a compreensão dos fatores influenciadores.

### **Conclusão**

Os sintomas do climatério estão relacionados com o índice de massa corporal, e em mulheres após a menopausa, o aumento gradual do índice de massa corporal aumenta a frequência e a severidade dos sintomas. O entendimento dessa relação pode contribuir para elaboração de políticas públicas de atenção à saúde da mulher no climatério.

### Referências Bibliográficas

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging Methods-Scientists from five countries and multiple disciplines evaluated data from cohort studies of midlife women and in . *Menopause* 2012; 19: 387–395.
2. IBGE. Tábua completa de mortalidade para o {Brasil} – 2014 {Breve} análise da evolução da mortalidade no {Brasil}. 2015; 26.
3. Bai Z, Gust R. Breast {Cancer}, {Estrogen} {Receptor} and {Ligands}. *Arch Pharm (Weinheim)* 2009; 342: 133–149.
4. Ward K, Deneris A. An Update on Menopause Management. *J Midwifery Women's Heal* 2018; 63: 168–177.
5. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause - Global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 199–215.
6. Shifren JL, Gass MLS, Kagan R, et al. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014; 21: 1038–1062.
7. FEBRASGO FB das A de G e O. Manual de Climatério. 2010; 220.
8. Brasil M da S. *Vigitel Brasil 2015: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico*, [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2011\\_fatores\\_risco\\_doe\\_ncas\\_cronicas.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011_fatores_risco_doe_ncas_cronicas.pdf) (2019).
10. Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA, et al. Estrogen controls lipolysis by up-regulating  $\alpha$ 2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor  $\alpha$ . Implications for the female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1869–1878.
11. Kendall B, Eston R. Exercise-induced muscle damage and the potential protective role of estrogen. *Sport Med* 2002; 32: 103–123.
12. Saccomani S, Lui-Filho JF, Juliato CR, et al. Does obesity increase the risk of hot flashes among midlife women?: A population-based study. *Menopause* 2017; 24:

1065–1070.

13. Essa RM, Mahmoud NM. Factors Associated with the Severity of Menopausal Symptoms among menopausal Women. *IOSR J Nurs Heal Sci* 2018; 7: 29–40.
14. Kupperman HS, Blatt MHG. Menopausal {Indice}. 1953; v. 13, n.1: 688–694.
15. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, et al. The {Menopause} {Rating} {Scale} ({MRS}) scale: {A} methodological review. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 45.
16. Lima JEM, Palacios S, Wender MCO. Quality of {Life} in {Menopausal} {Women}: {A} {Brazilian} {Portuguese} {Version} of the {Cervantes} {Scale}. *ScientificWorldJournal*; 2012. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1100/2012/620519.
17. De Lorenzi DRS, Danelon C, Saciloto B, et al. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. *Rev Bras Ginecol Obs* 2005; 27: 12–19.
18. Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 1–4.
19. World Health Organization | UNICEF. *Global Nutrition monitoring framework. Operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025*. Epub ahead of print 2017. DOI: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Ruan X, Cui Y, Du J, et al. Prevalence of climacteric symptoms comparing perimenopausal and postmenopausal Chinese women. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2017; 38: 161–169.
21. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, et al. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: A cross-sectional study. *Fertil Steril* 2016; 105: 149-155.e1.
22. Yim G, Ahn Y, Chang Y, et al. Prevalence and severity of menopause symptoms and associated factors across menopause status in Korean women. *Menopause* 2015; 22: 1108–1116.
23. Costa JG, Giolo JS, Mariano IM, et al. Combined exercise training reduces climacteric symptoms without the additive effects of isoflavone supplementation: A clinical, controlled, randomised, double-blind study. *Nutr Health*; 23. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1177/0260106017727359.
24. Nadler ST, Attie AD. Please Pass the Chips: Genomic Insights into Obesity and Diabetes. *J Nutr* 2001; 131: 2078–2081.
25. Fernández-Alonso AM, Cuadros JL, Chedraui P, et al. Obesity is related to increased menopausal symptoms among Spanish women. *Menopause Int* 2010; 16: 105–110.
26. Pereira DCL, Lima SMRR. Prevalência de sobrepeso e obesidade em mulheres após a menopausa. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med St Casa, São Paulo* 2015; 60: 1–6.
27. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122: 65–73.
28. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor alpha and beta in

- health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 557–568.
29. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric* 2018; 21: 96–100.
  30. Savastano DM, Gorbach AM, Eden HS, et al. Adiposity and human regional body temperature. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1124–1131.
  31. de Zambotti M, Colrain I, Sassoon S, et al. Vagal withdrawal during hot flashes occurring in undisturbed sleep: Hot flashes and autonomic activity. *Menopause* 2013; 20: 1–15.
  32. Soares FHR, Furstenberger AB, Carvalho LC de S, et al. Can body mass index identify cardiac autonomic dysfunction in women who are apparently healthy? *Women Heal* 2019; 60: 168–178.