

Formulação e avaliação de goma, a partir do extrato de amora preta, como alternativa no tratamento dos sintomas da menopausa

Isabela Alves Rodrigues, Louise Eloa Araujo Souza, Eliane Murineli, Mariana Cecchetto Figueredo, Luciana Urbano dos Santos, José Lúcio Martins Machado, Ana Carolina Antunes Naime*

UniAnchieta - Centro Universitário Padre Anchieta - Curso de Farmácia - Campus Prof. Pedro. C. Fornari - Av. Odila Azalim, 575 - Vila Jundiainópolis - Jundiaí/SP¹

*Autor para Correspondência: Centro Universitário Padre Anchieta, Avenida Doutor Adoniro Ladeira, 94, Km 55,5, Rodovia Anhanguera, Jundiaí, São Paulo, Brasil.

Todos os autores deste artigo declaram que não há conflito de interesses

Artigo Original

Resumo

Alterações fisiológicas e hormonais provocam nas mulheres com idade mais avançada o surgimento de diversos sintomas que caracterizam a pré-menopausa e a menopausa, que impactam seriamente em sua qualidade de vida. Nessas circunstâncias, a terapia de reposição hormonal (TRH) é indicada, entretanto muitas mulheres recusam ou não desejam a TRH. Dessa forma, existe uma busca por uma alternativa natural, eficaz e mais segura. Vários efeitos benéficos à saúde foram atribuídos aos Fitoesteróides (FT), sendo um exemplo a *Morus Nigra L* (MNL), sua utilização tem se mostrado capaz de amenizar os sintomas em mulheres que fazem o uso diariamente, por exercer efeito estrogênico ou progesterônico. A goma de mascar oferece um sistema de administração distinto e eficiente, podendo ter seus benefícios associados aos da MNL para melhora do estado de saúde geral da mulher, visto que ainda não foi amplamente introduzida a goma de extrato de MNL no mercado farmacêutico. Portanto o objetivo do presente trabalho foi projetar, formular e preparar uma goma medicamentosa a partir do extrato seco de MNL e avaliar a aceitabilidade do produto pelo público-alvo, mediante questionário. A metodologia abrange a realização de coleta de dados por meio da autoaplicação de questionário *online*, de maneira voluntária e anônima, com auxílio da plataforma Google Forms®. Os resultados preliminares de controle de qualidade mostram características organolépticas da goma com MNL cor bordô,

brilho mais opaco, homogêneo e consistência gomosa. Peso médio foi de 1,45(g), tamanho 0,414mm, pH 3,48, desintegração de 8 minutos e 42 segundos. Foi obtido N=49 entrevistadas, sendo que 44,9% estão na pré-menopausa e 55,1% na menopausa. As alterações no sono e fogachos apresentaram-se como as maiores queixas, tendo respectivamente 68% e 77,8%. Das entrevistadas, apenas 12% relataram fazer uso da TRH, 8,2% não estavam satisfeitas com o tratamento, 87,8% manifestaram interesse por terapias naturais e quando questionadas sobre a goma proposta, 46,9% acharam inovadora, 26,5%, diferente. Ao serem questionadas se fariam uso da goma, 91,8% relataram que sim. Conclui-se que a fórmula proposta da goma gelatinosa com MNL é bem aceita pelo público-alvo e que, oferecer esse tipo de alternativa, pode apresentar benefícios para a melhora da saúde.

Palavras-chave: *Morus nigra* l, climatério; terapia hormonal; fitoestrogênios; menopausa.

Introdução

A menopausa é um evento fisiológico normal que ocorre em mulheres, associada a idade mais avançada, devido a uma redução na secreção de hormônios dos ovários e a cessação do ciclo menstrual¹⁻³. Muitas mulheres são afetadas e apresentam sintomas como perturbações vasomotoras, psicológicas e geniturinárias, calores, insônia, depressão, riscos de fraturas, osteoporose, aumento do colesterol, entre outros. Todos esses sintomas moderados ou graves impactam seriamente a qualidade de vida das mulheres e, nessas circunstâncias, o tratamento é uma indicação^{1,4}.

Nesse contexto, a primeira escolha no tratamento dos sintomas da menopausa é a terapia de reposição hormonal (TRH), que apresenta grande eficácia quando se refere ao tratamento de fogachos e alterações do sono⁵. Entretanto, muitas mulheres recusam ou não desejam a TRH por uma variedade de razões, relacionadas ao medo de efeitos adversos e ao perfil desfavorável de risco-benefício da TRH para tratamentos prolongados. Paralelamente, novos conceitos estão surgindo: o desejo por medicamentos personalizados, a busca por produtos naturais e por terapias inovadoras^{2,4,6}. Dessa forma, o interesse em produtos naturais tem aumentado muito, em particular compostos conhecidos como fitoestrogênios (FT). Surgindo, assim, como uma alternativa eficaz e mais segura do que a TRH, podendo melhorar a saúde e o bem-estar das mulheres^{5,7}.

Os FT são compostos dietéticos derivados de plantas, estruturalmente semelhantes ao 17 β -estradiol, o principal hormônio sexual feminino⁸⁻¹⁰. Eles possuem em sua constituição compostos fenólicos, como isoflavonas, estilbeno, coumestana e lignana, sendo as isoflavonas a fonte mais importante⁸. Podendo ser encontrados em uma ampla

variedade de alimentos, como: farinha de soja, legumes, vegetais, cereais, azeite, trigo e frutas, como a *Morus nigra L.* (MNL)¹¹. A semelhança estrutural com o estradiol permite que os FT causem efeitos (anti) estrogênicos, sendo capazes de se ligar aos receptores de estrogênio (RE), alfa e beta^{8,10}. Vários efeitos benéficos à saúde foram atribuídos aos FT, como a capacidade de suprimir os sintomas clínicos da menopausa, causados por uma diminuição na produção de estrogênio endógeno¹⁰. Isso faz com que os FT presentes em plantas, como a MNL, sejam uma alternativa à TRH.

A MNL, também chamada de amora preta, é nativa do sudoeste da Ásia, podendo ser encontrada no Norte da África, Arábia, cultivada em toda a Europa e em todo o Mediterrâneo^{12,13}. Vários de seus compostos bioativos isolados, como os Flavonóides, dentre eles: a rutina, ácido ascórbico, ácidos graxos, ácido málico, aminoácidos, caroteno, frutose, glicose, sais minerais, taninos, cumarinas, polifenóis e substâncias triterpênicas têm sido usados com intuito de obter efeitos antidiabéticos, hipolipemiantes, antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos, antifúngicos, clareadores da pele e neuroprotetores^{14,15}.

A utilização da MNL também é capaz de amenizar os efeitos da menopausa em mulheres que fazem o uso diariamente, devido à presença dos fitoesteróides, que são capazes de exercer efeito estrogênico ou progesterônico¹³. Possivelmente, com menos efeitos adversos e mais acessível à população em geral. Os mecanismos de ação ainda não são claramente esclarecidos, entretanto existem evidências sugestivas que possam agir de acordo com mecanismos de estrogênios¹⁶. A MNL tem sido encontrada como extratos, chás, cápsulas, loções, cremes, pomadas e géis tópicos. Entre essas apresentações, a forma de goma de mascar tem ganhado cada vez mais destaque.

Segundo a Farmacopeia Brasileira, a goma é uma forma farmacêutica sólida, de dose única, contendo um ou mais princípios ativos, que consiste em material plástico insolúvel, doce e saboroso. Quando mastigado, libera o princípio ativo¹⁷. Ela é capaz de oferecer um sistema de administração de medicamentos marcante, distinto e eficiente¹⁸. Relativamente pouco utilizada, com uma composição edulcorada e aromatizada passível de mascarar o sabor do fármaco, podendo ser preparada de forma simples e fácil a uma escala oficial¹⁹. As vantagens da via oral colaboram para a sua utilização. Apresenta como potencial facilidade de administração - podendo ser consumida em qualquer lugar - baixo risco de superdosagem, proteção de medicamentos e menos efeitos colaterais^{20,21}.

A goma de mascar é muito aceitável pelos profissionais e pacientes consumidores, quando prescrita, sendo que seu sabor agradável aumenta a tolerabilidade do produto e a

aquiescência do paciente²². Pode ser benéfica em pessoas com xerostomia (sensação de boca seca)²³, dificuldade em deglutição, pacientes submetidos a regimes terapêuticos prolongados ou com demandas especiais. Dessa forma, ela possui um potencial importante para se transformar em uma abordagem alternativa adequada para auxiliar na adesão do paciente, e deve ser explorada ao máximo²².

Diante do exposto, identifica-se uma demanda crescente por sistemas alternativos de entrega de medicamentos e, assim, uma nova forma de apresentação ao consumidor pode ser desenvolvida na forma de uma goma associada a um ativo de origem natural, como a MNL. Desse modo, acredita-se que essa associação poderá contribuir para a melhora dos sintomas da menopausa, sendo uma boa alternativa a utilização dos TRH¹⁸.

A avaliação de aceitabilidade e conhecimento da formulação de goma mediante questionário é uma ferramenta que pode possibilitar o atingimento de pacientes potenciais, podendo promover a percepção de valor, conseqüente aumento da propensão de escolha em relação à formulação proposta. Considerando o fato de a goma de MNL ainda não ter sido amplamente introduzida no mercado farmacêutico e as várias vantagens do MNL no tratamento dos sintomas da menopausa e para melhora do estado de saúde geral da mulher, o objetivo do trabalho foi projetar, formular e preparar uma goma de mascar a partir do extrato de MNL, buscando auxiliar no tratamento das mulheres por meio da fórmula escolhida e avaliar a aceitabilidade ao produto pelo público-alvo.

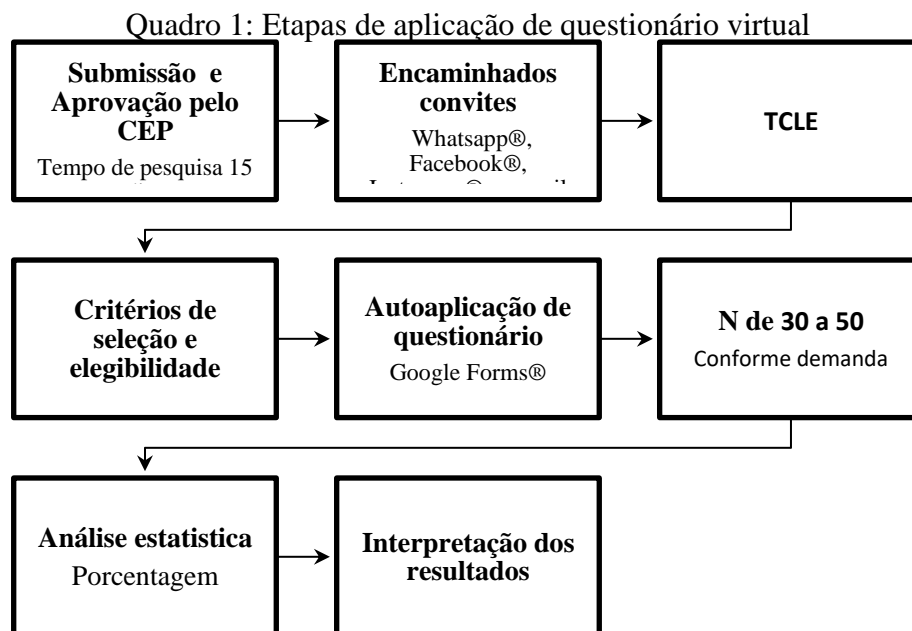
Método

Aplicação de Questionário Virtual de Coleta de Dados

Com intuito de avaliar a aceitação e/ou adesão das mulheres à formulação proposta, foi realizada a coleta de dados utilizando um questionário virtual. O questionário foi primeiramente submetido e aprovado pela Comissão Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Anchieta, sob número de CAAE 50950621.0.0000.5386. Foram encaminhados convites para participação através de meios eletrônicos, com auxílio de plataformas e redes sociais (*Whatsapp*®, *Facebook*®, *Instagram*® e *e-mail*) dos pesquisadores, com o intuito de coletar uma amostra de 30 a 50 voluntários, conforme demanda. O convite continha uma breve explicação da pesquisa e o link de acesso à ela, bem como seu prazo de início e término. Antes de iniciar a coleta de dados com o questionário virtual, foi inserido um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) virtual, composto por uma página de esclarecimento sobre a pesquisa, além da

solicitação de autorização para o uso dos dados. A coleta de dados foi realizada por meio da autoaplicação de questionário *online*, com auxílio da plataforma *Google Forms*®, administrada via conta do pesquisador responsável.

Foram definidos como critérios de seleção e elegibilidade: i) ser mulher e estar no período de pré-menopausa ou menopausa. Ambos os critérios foram verificados antes da seção que permitia acesso ao questionário propriamente dito. Caso não fosse elegível, a voluntária era automaticamente direcionada para o fim da pesquisa. Cabe ressaltar que as participantes interagiram com o questionário de forma anônima e não havia nenhum nível de coleta de informações que buscava identificá-la – salvo, por óbvio, dados sociodemográficos. Os questionários foram numerados e não utilizaram nomes. As informações coletadas foram preponderantemente tomadas de forma quantitativa: idade, sexo, terapia ou medicamento utilizado, tempo de uso do medicamento, satisfação com o tratamento, necessidade de novas alternativas naturais, aceitabilidade da goma, se faria uso da formulação proposta e avaliação da percepção do respondente sobre potenciais benefícios da formulação proposta. Foi atingido a quantidade amostral estabelecida, os dados foram submetidos à análise por porcentagem.



Quadro 1: Após submissão e aprovação do CEP, foram encaminhados convites à população alvo via redes sociais, no qual após leitura e assinatura do TCLE, 30 a 50 mulheres responderam um questionário, avaliando a aceitabilidade do produto pelo público alvo.

Desenvolvimento de formulação da goma

Para a formulação da goma foram selecionadas matérias-primas de grau farmacopeico, com elevado perfil de segurança. A água ultrapura utilizada na preparação

das gomas e na caracterização tecnológica foi obtida no laboratório do Centro Universitário Padre Anchieta.

Definição da dosagem

De acordo com estudo de Costa JPL e colaboradores, os sintomas climatéricos melhoraram após a administração de 250mg de pó de folhas de MNL por 60 dias, semelhante aos efeitos da TRH¹⁶. A fim de obter a goma de mascar de MNL com as propriedades desejadas, foi definido o padrão de 1,5g, cada unidade de goma contendo 125 mg de MNL, sendo dessa forma recomendada a ingestão de duas gomas ao dia.

Obtenção do extrato seco

O extrato seco de MNL foi adquirido em uma farmácia magistral na cidade de Jundiá - SP, cumprindo os requisitos de qualidade, garantido, desta forma, a qualidade, segurança e eficácia desta.

Preparação da base goma

A goma de MNL foi elaborada usando-se a formulação apresentada na Tabela 1, preparada segundo fórmula magistral - Base Gelatinosa.

Tabela 1: Componentes da formulação

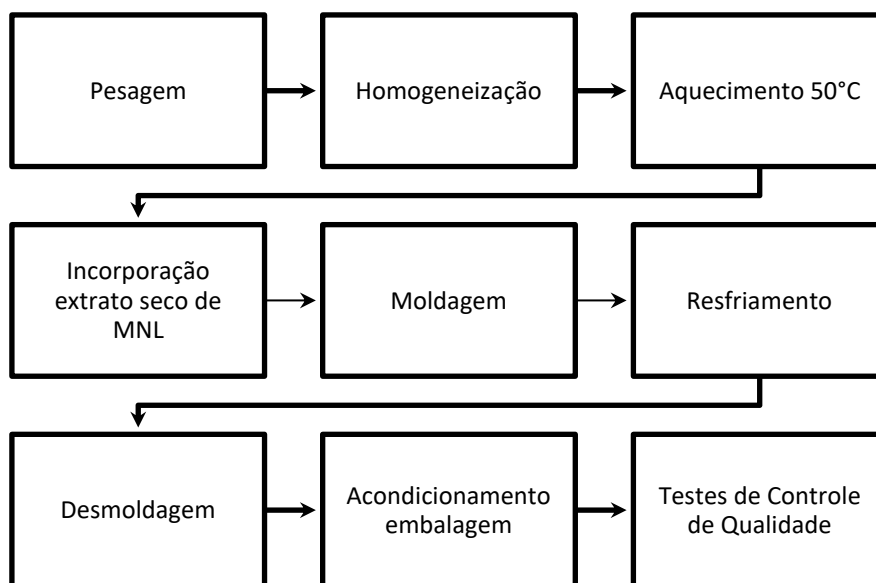
Componente	INCI	Quantidade (%)	Função
Xilitol	Xylitol	10	Edulcorante
Glicerina	Glycerin	20	Plastificante/Umectante
Vitamina C	Sodium Ascorbyl Phosphate	2,5	Antioxidante
Benzoato de Sódio	Sodium Benzoate	0,1	Conservante
Água purificada	Aqua	q.s.p	Solvente
Gelatina Pura 220	*	16	Agente gelificante
Extrato seco de Amora	*	8,33	Ativo
Essência morango	*	q.s	Flavorizante
Corante	CI 16185	1	Corante
Blend	*	2	Corante/ Flavorizante

* INCI (Internacional Nomenclature of Cosmetic Ingredients): não encontrado.

Tab. 1: Componentes utilizados na formulação e sua devida finalidade.

Os componentes da Base Gelatinosa foram avolumados e pesados em balança analítica. Em um béquer, foi adicionada a água, a glicerina, o benzoato de sódio e o xilitol, estes foram homogeneizados com auxílio de um bastão de vidro e levados ao aquecimento 50°C (aferidos com termômetro) por cinco minutos. Posteriormente, a gelatina pura 220 (Ashland) foi adicionada lentamente sob agitação constante, até estar totalmente dispersa e sem grumos. Finalmente, na temperatura de 40 ° C foram adicionados o extrato seco de MNL (Florien), a pasta saborizante concentrada blend (Blending), a essência sabor morango (Arcolor), corante vinho bordô (mix) à mistura preparada e deixado em temperatura ambiente para resfriar. Em seguida, essa mistura foi colocada em placa molde para goma, resfriada, desmoldada e acondicionada em embalagem adequada sob refrigeração²⁵. Foram produzidas 20 unidades de cada lote, quantidade suficiente para a realização dos ensaios de qualidade.

Quadro 2: Etapas de formulação da Goma de MNL.



Quadro 2: Etapas realizadas pelo grupo para a formulação da goma de MNL, iniciando da pesagem até o acondicionamento da embalagem, finalizando nos testes de controle de qualidade.

Controle físico-químico das gomas

Avaliação das características organolépticas

As gomas foram cuidadosamente observadas e analisadas frente às seguintes características: o aspecto (cor, opacidade e homogeneidade) e a consistência pelo

manuseamento das preparações. As análises foram feitas à luz natural; por observação direta, 24 horas após a manipulação, tendo como padrão de referência as pastilhas gomosas sem a adição do extrato seco de MNL¹⁷.

Teste de uniformidade de peso

Foram pesadas individualmente 20 amostras, separadas aleatoriamente, em balança. Em seguida, foram calculados: peso médio, desvio padrão, limite inferior (LI) e limite Superior (LS) de variação. Adotou-se como tolerância, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados, que é de 7,5%¹⁷.

Teste de uniformidade de tamanho

A dimensão (altura) de 3 unidades foi medida com auxílio de um paquímetro¹⁷.

Teste de avaliação do pH

O ensaio para determinação do pH das pastilhas foi realizado 24 horas após a manipulação, sendo que as amostras foram preparadas na proporção de 1:10 em água destilada. A análise foi feita em pHmetro¹⁷.

Desintegração

Para o teste de desintegração, foi utilizado o desintegrador (Ethik). Foi colocada uma goma em cada um dos seis tubos da cesta com a pastilha e acionado o aparelho. O meio de desintegração utilizado foi a água destilada, à temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, não devendo restar resíduo sobre a rede no tempo máximo de 30 minutos²⁵.

Análise estatística

Todos os testes foram realizados de acordo com os requisitos da farmacopeia brasileira, 5ª edição (2011)¹⁷. Em todos os casos foi utilizada a análise por porcentagem.

Resultados

Desenvolvimento da formulação da goma

Preparação da base goma





Tabela 2: Tentativas para o desenvolvimento da fórmula farmacêutica de goma e componentes da formulação (%p/p)

Fórmula	Glicerina	Xilitol	Extrato seco de amora preta	Extrato fluido de amora preta	Benzoato de sódio	Gelatina pura	Água purificada	Essência de morango	Vitamina C	Corante	Blend
F1	66	10	-	-	0,1	16	q.s. .p	-	-	-	-
F2	66	10	8,33	-	0,1	16	q.s. .p	q.s	-	-	-
F3	66	10	-	8,33	0,1	16	q.s. .p	q.s	-	-	-
F4	66	10	8,33	-	0,1	16	q.s. .p	q.s	2,5	-	-
F5	66	10	8,33	-	0,1	16	q.s. .p	q.s	-	1	-
F6	66	10	8,33	-	0,1	16	q.s. .p	q.s	2,5	1	-
F7	55	10	8,33	-	0,1	16	q.s. .p	q.s	2,5	1	-
F8	50	10	8,33	-	0,1	16	q.s. .p	q.s	2,5	1	-

F9	40	1 0	8, 3 3	-	0,1	16	q.s .p	q.s	2, 5	1	-
F10	20	1 0	8, 3 3	-	0,1	16	q.s .p	q.s	2, 5	1	-
F11	20	1 0	8, 3 3	-	0,1	16	q.s .p	q.s	2, 5	1	-
F12	20	1 0	8, 3 3	-	0,1	16	q.s. p	-	2, 5	1	2

- Nota: 0,3%, Benzoato de Sódio 0,1%, Blend sabor morango q.s.p. e água purificada q.s.p.
- 1° Tentativa – Formulação da Base
 - 2° Tentativa – Incorporação e escolha do Tipo de Extrato de MLN
 - 3° Tentativa – Incorporação da Vitamina C e corante
 - 4° Tentativa – Ajuste da porcentagem de Glicerina
 - 5° Tentativa – Incorporação do Blend

Tabela 3: Segunda tentativa

Extrato de MLN	Extrato seco F2	Extrato fluido F3
Goma pronta para ser enformada		
Goma Desenformada		



Tab. 3: Características: comparando as gomas com extrato seco de MNL e o extrato fluido de MNL.

Figura 1. Goma com Corante



Características organolépticas

Tabela 4: Características organolépticas

Característica	Goma Sem MNL	Goma com MNL
Cor	 Bordô	 Bordô
Opacidade	Brilhosa	Brilho mais opaco
Homogeneidade	Homogênea	Homogênea
Consistência	Gomosa	Gomosa

Tab. 4: As características entre a goma sem adição de MNL e com adição de MNL diferem apenas no que se refere à opacidade. Enquanto uma é mais brilhante, a outra é mais opaca.

Peso médio

Observa-se na Tabela 5, os valores obtidos de peso médio expressos em média \pm desvio padrão, comparando a goma com MNL e sem MNL. De acordo com os resultados obtidos, pode-se observar que as variações se encontram dentro dos limites estabelecidos.

Tabela 5: Determinação de peso médio

Parâmetro	Goma sem MNL	Goma com MNL
Peso Médio (g)	1,48(g)	1,45(g)
Limite Superior (g)	1,55(g)	1,51(g)
Limite inferior (g)	1,40(g)	1,38(g)
Desvio Padrão	0,12	0,12
Coefficiente de variação (%)	8,64	8,4

Tab. 5: Valores determinados da goma sem MNL e goma com MNL.

Tamanho

A tabela 6 demonstra os resultados de tamanho apresentados pelas gomas com e sem MNL, na qual apresentam os diâmetros 0,508 mm. As gomas com MNL apresentaram espessura entre 0,414 mm e sem MNL, 0,555 mm. Com esses resultados fica evidente a uniformidade nas dimensões das gomas preparadas.

Tabela 6: Tamanho – homogeneidade

	Goma sem MNL	Goma com MNL
Espessura (mm)	0,555	0,414
Diâmetro(mm)	0,508	0,508

Tab. 6: Valores de espessura e diâmetro da goma sem MNL e goma com MNL.

pH

No presente estudo, as gomas formuladas apresentaram valores de pH: Goma sem MNL 3,86 e Goma com MNL 3,48, próximos ao valor de pH, ótimo para a forma desenvolvida, em torno de 4,0, sem necessidade de correção, como pode ser observado na tabela 7.

Tabela 7: pH

	Goma sem MNL	Goma com MNL
pH	3,86	3,48

Tab. 7: Valores de pH da goma sem MNL e goma com MNL

Desintegração

Os resultados do teste de desintegração podem ser observados na Tabela 8. Foi possível verificar que a goma sem MNL apresentou um maior tempo de desintegração, 11 minutos 34 segundos, já a formulação contendo a MNL teve um tempo de desintegração menor, equivalente a 8 minutos e 42 segundos. Ambas as formulações em teste desagregaram, não restando qualquer resíduo sobre a rede do aparelho de desagregação.

Tabela 8: Desintegração

GOMA		
	Goma sem MNL	Goma com MNL
Tempo	11min34sec	8min42sec

min= Minutos;
sec = Segundos.

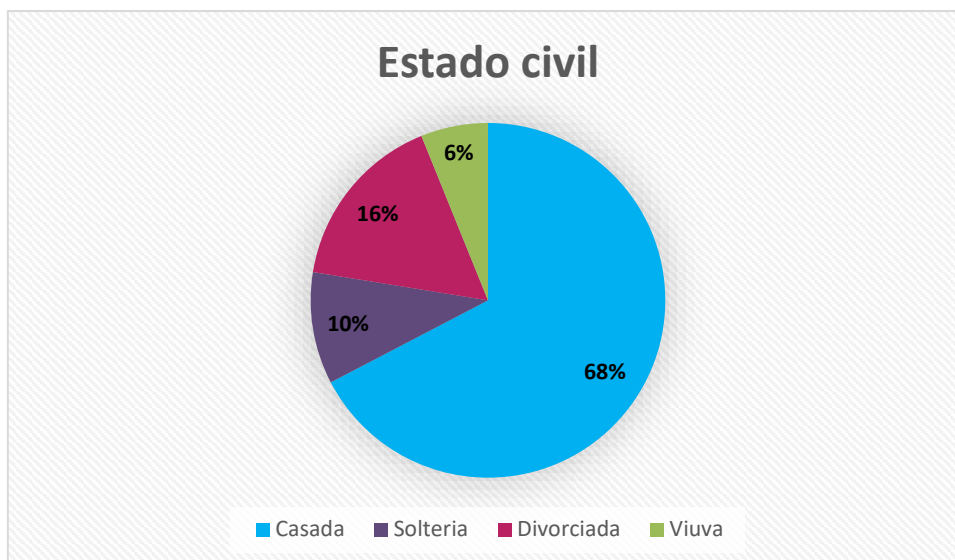
Tab. 8: Valores referentes ao teste de desintegração da goma sem MNL e goma com MNL.

Aplicação de questionário virtual de coleta de dados

O questionário foi aplicado no período de 29 de setembro de 2021 a 24 de outubro de 2021. Quanto à participação das mulheres, foi obtido o número de 49 participantes, 100% das entrevistadas concordaram em participar da pesquisa, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

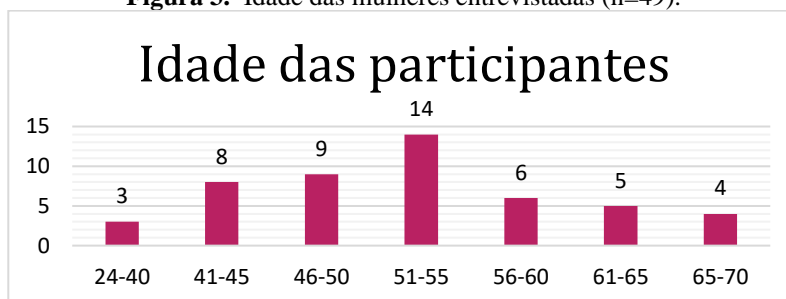
Na figura 2 está representado o estado civil das participantes, mostrando que a maioria, 68%, é casada, 16% divorciada, 10% solteira e 6% são viúvas.

Figura 2. Estado Civil



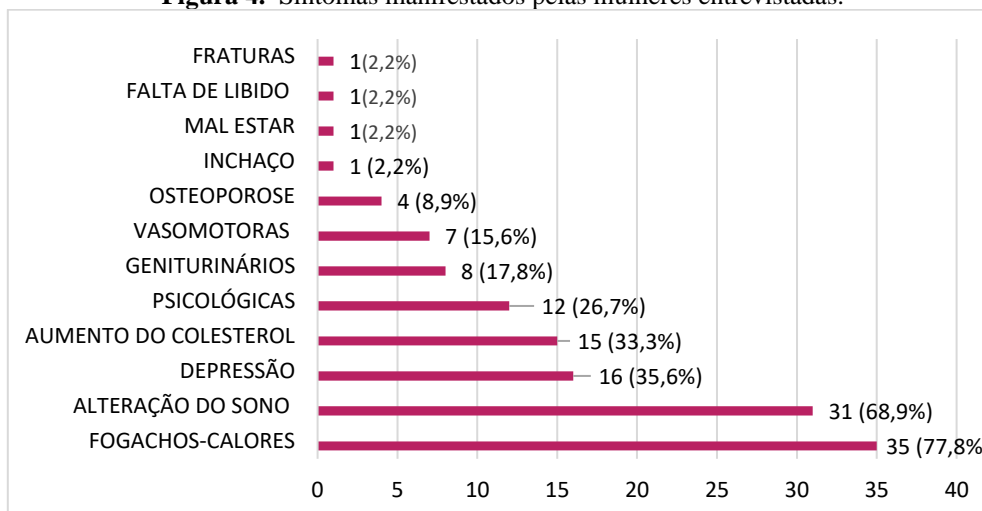
Na figura 3 está demonstrado o perfil de idade das participantes. Pode ser observado que foi obtido um número de quarenta e nove ($N=49$) entrevistadas. Dentre todos os resultados, observou-se que a maioria das participantes (14) possuem idade entre 51 e 55 anos, mas os dados variaram entre 24 e 70 anos; 44,9% (22 participantes) se encontravam no período de pré-menopausa e 55,1% (27 participantes) na menopausa.

Figura 3. Idade das mulheres entrevistadas (n=49).



O perfil de sintomas manifestados pelas entrevistadas pode ser observado na Figura 4, na qual foram abordados sintomas como Fogachos – Calores, Alterações do sono, vasomotores, psicológicos, geniturinários, depressão, fraturas, osteoporose e aumento do colesterol.

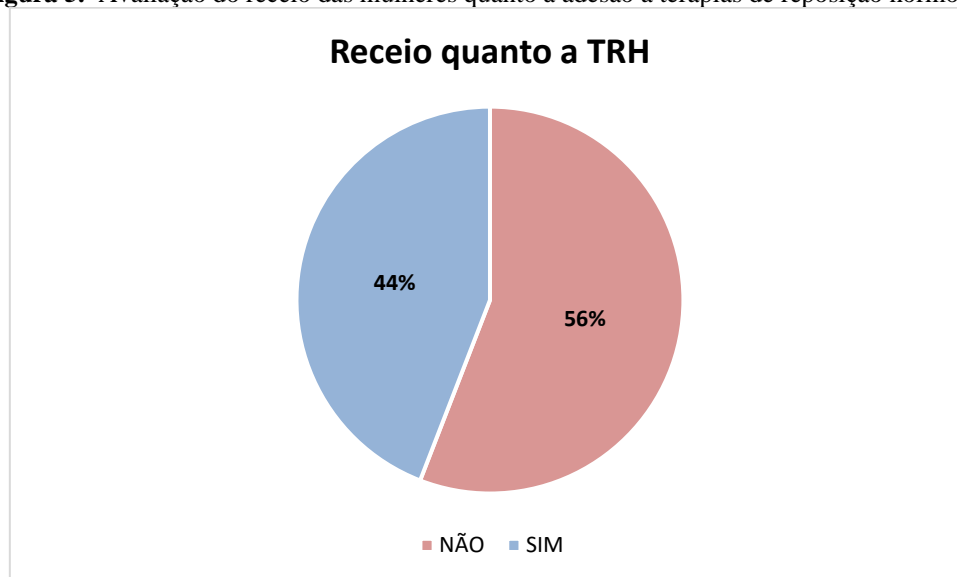
Figura 4. Sintomas manifestados pelas mulheres entrevistadas.



Das entrevistadas, 88% não realizam TRH e apenas 12% utilizam da TRH para aliviar os sintomas da pré-menopausa e menopausa, Apenas 5 entrevistadas informaram o tempo de tratamento com TRH, sendo que uma participante relatou estar fazendo uso de 1 a 3 anos, uma de 3 a 5 anos, uma de 6 meses a 1 ano e duas há mais de 5 anos, sendo que essas, quando indagadas, não relataram qual medicamento estavam utilizando. Ao serem questionadas se estavam satisfeitas com o tratamento de TRH, 8,2% relataram não estarem satisfeitas, enquanto apenas 6,1% manifestaram contentamento como tratamento executado e 85,7% informaram não estar realizando tratamento.

Na figura 5 é possível avaliar o receio das mulheres quanto à adesão a terapias de reposição hormonal, os dados demonstram que 44% das mulheres entrevistadas possuem receio de utilizar a TRH, contra 56% que se sentem seguras em utilizar essa forma de tratamento, sendo que apenas 34 entrevistadas responderam se possuíam ou não receio quanto ao tratamento de TRH. Ao avaliar os seus receios quanto à TRH, 42,9% das entrevistadas relataram medo dos efeitos adversos, 18,4 %, perfil desfavorável de risco/benefício e 2% relataram ter receio pois escutam sobre o aparecimento de câncer após algum tempo.

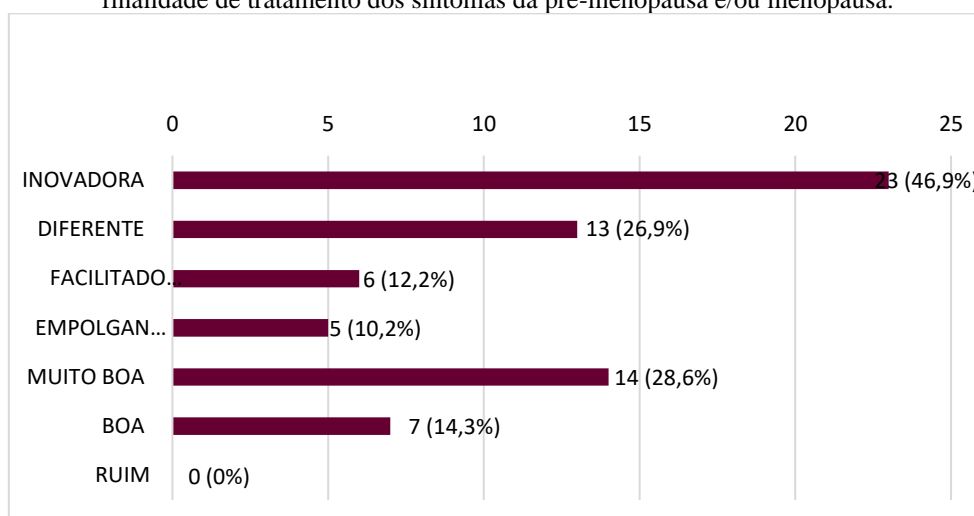
Figura 5. Avaliação do receio das mulheres quanto à adesão a terapias de reposição hormonal.



Ao serem questionadas sobre a necessidade e interesse em alternativas naturais que fossem eficazes e mais seguras do que o TRH e que poderiam melhorar a saúde e bem-estar, 87,8% disseram ter interesse e sentir essa necessidade, contra 12,2%, que manifestaram desinteresse. 4,1% relataram já ter feito uso de goma contendo medicamento em sua formulação, enquanto 95,9% nunca tiveram contato com essa forma farmacêutica.

A opinião das mulheres entrevistadas a respeito da fórmula farmacêutica proposta pode ser observada na Figura 6, que 26,9% acham diferente, 10,29% empolgante, 28,6% muito boa, 14,3% boa e 0% ruim. Finalmente, ao serem perguntadas se fariam uso da goma proposta, 91,8 % relatam que sim e 8,2% disseram que não.

Figura 6. Opinião das entrevistadas quanto a adição do extrato de amora preta em uma goma com finalidade de tratamento dos sintomas da pré-menopausa e/ou menopausa.



Discussão

A *Morus Nigra Lin* tem demonstrado resultados favoráveis no combate aos sintomas da pré-menopausa e menopausa. Dessa forma, a utilização desse fitoterápico como opção de tratamento para os sintomas da menopausa pode ser um grande aliado para restabelecer a qualidade de vida de muitas mulheres que sofrem dessa condição. Como alternativa de tratamento, foi proposto por esse estudo o desenvolvimento de uma goma como sistema de distribuição do extrato seco da MNL, surgindo como uma alternativa eficaz, facilitadora, agradável e inovadora, podendo abrir caminho para uma aceitação maior ao tratamento ²².

Várias formulações foram preparadas e testadas para fornecer uma goma gelatinosa com propriedades organolépticas e tecnológicas aceitáveis. Dessa forma, foi definida a formulação doze como a melhor fórmula e na sequência foram realizados os testes de controle de qualidade. A formulação desenvolvida demonstrou-se bastante simples, fácil e rápida, além de adequada e atrativa para o paciente.

As características organolépticas são aquelas que podem ser percebidas pelos sentidos humanos, sendo propriedades importantes para a avaliação da aceitabilidade de um produto, assim como a sua conservação ²⁶⁻²⁸. A aparência de um produto tem grande interferência no processo de percepção e escolha deste, uma vez que, quando aprovada, estimula o interesse e a adesão do indivíduo. Alterações nessas características organolépticas podem gerar desinteresse e/ou rejeição do produto, além de poder indicar alguma alteração nos padrões de qualidade ^{25,29}.

A goma foi avaliada quanto à cor, opacidade, homogeneidade e consistência. Quando comparadas, ambas as gomas - sem extrato de MNL e com extrato de MNL - diferiram apenas na tonalidade, uma vez que a goma contendo extrato de MNL ficou mais escura e opaca do que a outra, o que não interferiu na qualidade final do produto. Quanto à coloração, foi determinada uma tonalidade que demonstrasse semelhança com a fruta, o que foi alcançado, apresentando brilho e cor atraente ao paciente, pois cria-se assim um apelo afetivo do produto com a fruta^{25,29}.

Durante a manipulação, não ocorreu dificuldade em obter a homogeneidade da formulação, assim como no momento de enformar, o que garantiu a ideal distribuição do ativo entre todas as gomas. A consistência da goma apresentou-se macia e não emborrachada, sendo assim, aparentemente agradável ao paladar; para avaliar com maior precisão, seriam necessários mais testes, uma vez que a goma não foi provada - e um sabor agradável é um pré-requisito para esta forma farmacêutica - assim como, um sabor duradouro e propriedades antiaderentes aos dentes²². Ficou evidenciado que a goma formulada se demonstrou adequada e atrativa ao paciente.

O teste de peso médio possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. A Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, informa que cápsulas moles contendo menos que 300 mg podem ter uma variação de $\pm 10,0\%$ ¹⁷. Após realizar os testes, foi constatado que há uniformidade nas gomas preparadas. A variabilidade de tamanho também foi avaliada, e a média destes valores foi calculada referente a 3 gomas diferentes e foi verificado que as gomas apresentavam uma boa uniformidade de tamanho. Esses resultados obtidos de peso médio e tamanho indicam que o processo de manipulação foi realizado de maneira adequada, demonstrando haver uniformidade de preparo das pastilhas manipuladas.

O pH é um dos fatores de maior importância na determinação da estabilidade química de um produto farmacêutico³⁰. Ele permite detectar problemas relacionados à decomposição da substância ativa, que pode comprometer sua ação farmacológica³¹. A degradação, principalmente por hidrólise, é favorecida pelo pH de neutro a alcalino; portanto um ajuste do pH para a faixa ácida contribui para o aumento da estabilidade da preparação²⁵. No presente estudo, as gomas apresentaram valores de pH: sem MNL 3,86 e com MNL 3,48. Podendo ser concluído que a presença de MNL na fórmula contribuiu para a redução do pH. Assim, chegou-se à conclusão de que a goma tem pH condizente com o desejável, pois o pH ácido desta pode auxiliar na desintegração na boca, passando para o estômago, com pH ácido, sendo assim não ocorre a ionização no estômago,

favorecendo a absorção estomacal. No estudo realizado por Jesus, ao avaliar o pH das pastilhas gomosas de *C. aurantium* foram encontrados valores de pH em torno de 4, com uma pequena variação, e corrobora com nossos resultados²⁵.

No presente estudo, **6,12% das entrevistadas com idade ≤40 anos relataram estar passando por uma dessas fases. Nesse contexto, sabe-se que a** menopausa precoce ocorre antes dos 40 anos e acomete apenas 1% das mulheres, segundo a SBEM³². Fatores ambientais, anomalias genéticas, infecções, além do hábito de fumar, não ter filhos e idade de menarca precoce têm sido relacionados à menopausa de mulheres mais jovens³³, mas também intervenções médicas, como quimioterapia e intervenções cirúrgicas podem estar relacionadas³⁴. Se faz importante ressaltar que três entrevistadas que relataram estar vivendo o período de pré-menopausa possuíam idades de 24,28 e 35 anos, sendo necessário um novo momento de entrevista para esclarecer melhor suas queixas. Torna-se importante avaliar se de alguma forma essas entrevistadas associaram outros sinais e sintomas à pré-menopausa, não tendo o conceito dessas condições fisiológicas completamente esclarecido, o que pode ter gerado confusão e uma possível resposta equivocada. Ter utilizado uma faixa etária como fator de exclusão, possibilitaria mais confiabilidade dos dados obtidos.

Sintomas avaliados como fraturas, falta de libido, mal-estar geral e inchaço receberam um menor percentual de queixa das mulheres participantes desse estudo. Entretanto são todos sintomas relevantes, que alteram a qualidade de vida e torna fundamental o acompanhamento profissional, tendo em vista que ele pode contribuir para amenizar estes sintomas³⁵.

Foi relatado o favorecimento de desenvolvimento de osteoporose nesse perfil de mulheres e isso ocorre devido ao estrogênio ser um importante regulador da atividade osteoblástica, mantendo a integridade da massa óssea. Os osteoblastos possuem receptores de estrogênio, os quais são responsáveis pela reabsorção óssea. O hipoestrogenismo interfere na ação dos osteoblastos e aumenta a atividade dos osteoclastos, que reduz os níveis de calcitonina, resultando na perda de massa óssea e osteoporose³⁶. Das participantes, apenas 8,9 % manifestaram a doença osteoporose, apesar de não ser muito comum, uma parcela de mulheres sofre com este grave sintoma. Sousa (2019) mostra que o sedentarismo, aliado à queda de estrogênio, é descrito como um dos principais fatores de risco para esta doença, e como forma de prevenção e/ou tratamento de mulheres na menopausa, o uso de terapia de reposição hormonal e

utilização de medicamentos, dependendo da necessidade do indivíduo, além de ser indicado a complementação com exercícios físicos, para fortalecimento ósseo³⁷.

Alterações vasomotoras apresentaram 15,6% das reclamações, quando abordado especificamente, os fogachos receberam a maior queixa entre as entrevistadas, de 77,8%, isso mostra a importância de novas alternativas e formas de amenizar esses sintomas. Sabe-se que os sintomas vasomotores estão associados com o aumento do fluxo sanguíneo e da frequência cardíaca e são percebidos em grande parte das mulheres na menopausa, devido às alterações dos níveis de neurotransmissores do cérebro. Os sintomas vasomotores mais relatados são ondas de calor (calorões ou fogachos), sudorese, palpitações, bem como episódios de angústia e ansiedade. Essas sintomatologias não possuem uma causa específica, mas têm origem hipotalâmica relacionada às disfunções neuroendócrinas e nas áreas termorreguladoras³⁵. As ondas de calor são a descrição do aparecimento súbito de vermelhidão na pele da cabeça, pescoço e tórax, que é acompanhada por uma sensação de calor intenso no corpo e às vezes termina em sudorese intensa. Os sintomas são mais graves à noite, causando suores noturnos e sono prejudicado, sendo essa última queixa relatada por 68,9% das pacientes. Quando avaliadas todas as queixas abordadas pelo questionário, fogachos e alterações no sono juntas somam a maior proporção de queixas, mostrando a grande relevância desses sintomas e a necessidade de uma saúde e bem-estar melhor dessas mulheres, amenizando ou eliminando esses sintomas.

Morais (2018) ressalta que a queda do estrogênio pode causar atrofia urogenital, levando a um processo de enrijecimento e diminuição da espessura da parede vaginal. A atrofia também é observada no terço distal da uretra, levando à urgência miccional e dor ou ardor ao urinar, além de desconfortos durante atos sexuais³⁸. Essas queixas de manifestação de sintomas urogenitais atingiram 17,8% das entrevistadas. Como puderam ser observados nos resultados desse trabalho, os muitos sintomas manifestados tendem a se agravar gradativamente no período de menopausa, pois muitos hormônios responsáveis por regular o metabolismo têm suas secreções alteradas, ora pelo aumento, ora pela diminuição da atividade em função das alterações dos hormônios femininos. Alguns sintomas podem passar despercebidos na correria do dia a dia, como a depressão e sintomas geniturinários³⁵.

Houve uma grande porcentagem de entrevistadas relatando ter desenvolvido depressão nesse período. Isso pode ocorrer porque dentre os hormônios presentes no ciclo biológico da mulher em idade reprodutiva, o estrogênio é o principal, com a ação de

reparar danos nas células nervosas e ativar ou inibir enzimas responsáveis pela síntese neuronal. Porém na menopausa o declínio estrogênico reflete nas áreas da cognição, já que grande parte do cérebro possui receptores estrogênicos, sofrendo influência direta deste hormônio³⁵. Segundo Lins e colaboradores, ainda é preciso levar em consideração os fatores psicossociais, que dizem respeito às características demográficas, psicológicas e socioambientais, bem como aquelas relacionadas à saúde, que somados, podem levar à depressão³⁹.

Na menopausa, ocorrem alterações importantes no perfil lipídico, caracterizadas pelo aumento das taxas de triglicerídeos, principalmente LDL-c e a diminuição do HDL-c., alterando o metabolismo das lipoproteínas séricas, contribuindo para o surgimento de distúrbios cardiovasculares. As entrevistadas foram questionadas sobre os níveis de Colesterol Total e 33,3% afirmaram apresentar alterações desse indicador. O estrogênio, um mediador químico produzido principalmente pelos ovários a partir do colesterol, uma menor síntese de estrogênio pode contribuir em parte com o aumento dos níveis de CT. Ressalta-se aqui a necessidade de mudança no estilo de vida dessas mulheres, com inclusão de atividade física e dieta adequada, fatores que podem contribuir para a melhora desse perfil³⁵.

Atualmente, a utilização de TRH é a principal alternativa para o combate aos sintomas da pré-menopausa e menopausa⁵. Entretanto 87,8% das mulheres entrevistadas relataram não fazer uso da TRH, contra 12,2% que fazem uso dessa opção de tratamento. Quando questionadas sobre o motivo, a grande maioria (42,9%) disse ter medo dos efeitos adversos, com um percentual um pouco menor, 18,4% disseram ter receio ao perfil desfavorável de risco/benefício. Apenas 2% das mulheres relataram medo de que o uso de TRH possa contribuir para o desenvolvimento a longo prazo de câncer. É conhecido que alguns efeitos colaterais da TRH são: aumento do risco de câncer de mama, aumento do risco de tromboflebite, aumento da pressão arterial, sangramento vaginal e doenças da vesícula biliar; todos esses efeitos contribuem para o desenvolvimento do medo da utilização dessa terapia e levam à substituição de tratamentos não hormonais por tal terapia². Nesse sentido, ao serem questionadas, 87,8 % das mulheres falaram que desejam, sim, alternativas naturais à utilização de TRH.

A goma medicamentosa ainda é pouco conhecida pelo público em geral, porém 4,1% relatam que já fizeram uso de goma medicamentosa (contendo algum ativo) contra 95,9%, que nunca tiveram contato com essa forma farmacêutica, número bem alto, que mostra o quanto essa opção deve ser ainda mais disseminada entre os prescritores e

pacientes, devido às muitas vantagens e facilidades²². Quando questionadas sobre o que acharam da goma, de forma geral, todas fizeram uma boa avaliação, a maioria, 46,9%, achou a proposta inovadora, 26,5% relatou achar diferente, pois este tipo de forma farmacêutica ainda não é muito receitada por médicos. 28,6% relatou que é muito boa e 10,2%, empolgante. Não houve relatos de a goma ser ruim, a forma 0%, o que indica que esse produto tem grande aprovação das mulheres.

Conclusão

A fórmula proposta da goma gelatinosa com MNL apresentou-se adequada quanto aos testes de controle de qualidade e foi bem aceita pelo público-alvo. Para a comprovação da eficácia da goma com extrato seco de MNL é necessário a realização de alguns testes clínicos, contudo é possível que esta formulação seja uma boa alternativa, além de trazer inúmeros benefícios para a melhora da saúde e bem-estar das mulheres.

Referências

1. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiewicz M, Graziottin A. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations [Internet]. Vol. 15, Women's Health. SAGE Publications Ltd; 2019 [cited 2021 Apr 5]. Available from: /pmc/articles/PMC6683316/
2. Shayan A, Masoumi SZ, Kazemi F, Oshvandi K. Effect of Combined Herbal Capsule Menohelp on Hot Flashes and Night Sweats in Postmenopausal Women: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. J Menopausal Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 18];26(2):135. Available from: /pmc/articles/PMC7475286/
3. Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. J Evidence-Based Integr Med [Internet]. 2019 Mar 12 [cited 2021 Apr 5];24:1–14. Available from: /pmc/articles/PMC6419242/
4. De Matos AC. Avaliação in vitro do potencial estrogênico de plantas da medicina popular no Brasil. [Campinas]: Universidade Estadual de Campinas; 2018.
5. De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, et al. A nutraceutical approach to menopausal complaints [Internet]. Vol. 55, Medicina (Lithuania). MDPI AG; 2019 [cited 2021 Mar 15]. Available from: /pmc/articles/PMC6780855/

6. Wahlang B, Beier JI, Clair HB, Bellis-Jones HJ, Falkner KC, McClain CJ, *et al.* Toxicant-associated steatohepatitis. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2017 May 22];41(2):343–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262638>
7. Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E, Rampa A, Recanatini M, Ponti F. Phytoestrogens in Postmenopause: The State of the Art from a Chemical, Pharmacological and Regulatory Perspective. *Curr Med Chem* [Internet]. 2013 Dec 21 [cited 2021 Mar 15];21(4):417–36. Available from: </pmc/articles/PMC3963458/>
8. Desmawati D, Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2021 Apr 21];7(3):495–9. Available from: </pmc/articles/PMC6390141/>
9. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, *et al.* Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: A systematic review [Internet]. Vol. 78, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2014 [cited 2021 Mar 15]. p. 263–76. Available from: </pmc/articles/PMC4120238/>
10. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens [Internet]. Vol. 174, *British Journal of Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc.; 2017 [cited 2021 Mar 14]. p. 1263–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27723080/>
11. Domínguez-López I, Yago-Aragón M, Salas-Huetos A, Tresserra-Rimbau A, Hurtado-Barroso S. Effects of dietary phytoestrogens on hormones throughout a human lifespan: A review [Internet]. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Apr 21]. p. 1–25. Available from: </pmc/articles/PMC7468963/>
12. Lim SH, Choi CI. Pharmacological properties of morus nigra L. (Black Mulberry) as a promising nutraceutical resource. *Nutrients* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Mar 14];11(2). Available from: </pmc/articles/PMC6412198/>
13. Rodrigues EL, Marcelino G, Silva GT, Figueiredo PS, Garcez WS, Corsino J, *et al.* Nutraceutical and medicinal potential of the Morus species in metabolic dysfunctions [Internet]. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019 [cited 2021 Mar 14]. Available from: </pmc/articles/PMC6358891/>
14. Budiman A, Sofian FF, Santi NMWS, Aulifa DL. The formulation of lozenge using black mulberries (*Morus nigra* L.) leaf extract as an α -glucosidase inhibitor.

- J Pharm Bioallied Sci [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Mar 14];12(2):171–6. Available from: /pmc/articles/PMC7373108/
15. Zeni ALB, Moreira TD, Dalmagro AP, Camargo A, Bini LA, Simionatto EL, et al. Evaluation of phenolic compounds and lipid-lowering effect of *Morus nigra* leaves extract. *An Acad Bras Cienc* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Apr 21];89(4):2805–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720160660www.scielo.br/aabc%7Cwww.fb.com/aabcjournal>
 16. Costa JPL, Brito HO, Galvão-Moreira L V., Brito LGO, Costa-Paiva L, Brito LMO. Randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of *Morus nigra* L. (black mulberry) leaf powder on symptoms and quality of life among climacteric women. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Mar 18];148(2):243–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736077/>
 17. Sanitária AN de V. Farmacopéia Brasileira [Internet]. 6º. 2019 [cited 2021 Apr 22]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br>
 18. Kaushik P, Kaushik D. Medicated Chewing Gums: Recent Patents and Patented Technology Platforms. *Recent Pat Drug Deliv Formul* [Internet]. 2020 Jan 10 [cited 2021 Apr 22];13(3):184–91. Available from: /pmc/articles/PMC7040514/
 19. Ramos CRA. Desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona [tese]. [Internet]. Universidade da Beira Interior; 2017 [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/8024>
 20. Aslani A, Ghannadi A, Rostami F. Design, formulation, and evaluation of ginger medicated chewing gum. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 14];5(1):130. Available from: /pmc/articles/PMC4976530/
 21. Aslani A, Ghannadi A, Khalafi Z. Design, formulation and evaluation of green tea chewing gum. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 14];3(1):141. Available from: /pmc/articles/PMC4139976/
 22. Mostafavi S, Varshosaz J, Arabian S. Formulation development and evaluation of metformin chewing gum with bitter taste masking. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 22];3(1):92. Available from: /pmc/articles/PMC4007337/
 23. Garcia AKA, Fonseca LF, Furuya RK, Rabelo PD, Rossetto EG. Effect of chewing gum on thirst: an integrative review [Internet]. Vol. 72, *Revista brasileira de enfermagem*. NLM (Medline); 2019 [cited 2021 Apr 26]. p. 484–93. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672019000200484&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

24. Faleiros F, K ppler C, Pontes FAR, Silva SS da C, de Goes F dos SN, Cucick CD. Use of virtual questionnaire and dissemination as a data collection strategy in scientific studies. *Texto e Context Enferm* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 4];25(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072016003880014>
25. Jesus JF, Reis IMA, Costa SCC. Avalia o da estabilidade de pastilha gomosa contendo extrato seco de citrus aurantium. *Brazilian J Heal Rev* [Internet]. 2020 May 12 [cited 2021 Mar 22];3(3):34327–50. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/9856>
26. Sversut TM, Gonalves MPM. Análise sensorial e aceitao de bala tipo goma enriquecida com farinha da casca de jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*). 2019 [cited 2021 Oct 23]; Available from: www.unitoledo.br/jspui/handle/7574/2188
27. Baraúna K, Teles TS, Oliveira A, Dourado A, Melo A. ANÁLISE SENSORIAL: ACHOCOLATADO.
28. Thomé P, Machado Groff A, Filho NA. Utilizao de revestimentos   base de gelatina e   base de amido modificado hidrofóbico na conservao de p esegos CV. AURORA 1.
29. Thauany De Sousa Alves A. Análise Sensorial: Uma Ferramenta Analítica Para Desenvolvimento De Produtos Alimentícios. [Vitória de Santo Antão]: Universidade Federal De Pernambuco; 2019.
30. Santos da M. ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS.
31. Pirani AC, Guidi AC, Romanichen FMDF, Ortiz MAL, Teston APM, Mello JCP de, et al. Estudo de estabilidade acelerada de xarope fitoterápico / Accelerated stability study of phytotherapy syrup. *Brazilian J Dev* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2021 Oct 26];6(9):69918–30. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/16880>
32. Sociedade Brasileira de Endocrinologia [Internet]. Menopausa Precoce [acesso em 18 set 2021]. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/menopausa-precoce/>.
33. Andrea A, Lay R. Idade da menopausa em mulheres idosas do Município de São Paulo: fatores associados e análise de sobrevida.
34. Pires M, Ferreira B, Jorge R, Ferreira V. Menopausa Precoce.
35. Soares GRS, S  SPC, Silva RMCRA, Souza IEO, Penna LHG, Zveiter M. O conhecimento produzido acerca de climatério, família e envelhecimento. *Revista de Enfermagem UERG*. Universidade do Estado do Rio de Janeiro [Internet].

- 2018 [acesso em 23 out 2021]; (26):32588. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/32588>
36. Selbac MT, Garcia C, Fernandes Luiz C, Porcello C, André M, Vieira G, et al. Mudanças comportamentais e fisiológicas determinadas pelo ciclo biológico feminino-climatério à menopausa Behavioral and physiological changes determined by the female biological cycle-Climacteric to menopause. :177–90.
37. Sousa RM. Osteoporose: formas de tratamento e qualidade de vida de mulheres da terceira idade pós-menopausa. Trabalho de Conclusão de curso. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 37f, 2019. [Acesso em 24 out 2021]. Disponível em: <http://repositorio.fevasf.edu.br/jspui/handle/FEVASF/40>.
38. Morais RP de. Farmácia clínica para mulher menopausada em Ouro Preto : estudo de caso. 2018 [cited 2021 Oct 26]; Available from: <http://www.monografias.ufop.br/handle/35400000/1071>
39. Lins LMR, Regis BC, Fernandes AST, Oliveira GM de F, Araujo IM de, Agra IKR, et al. Impactos da menopausa na saúde da mulher / Impacts of menopause on women's health. Brazilian J Heal Rev [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2021 Oct 26];3(5):12018–31. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/16326>