
ARTIGO ORIGINAL

**INFLUÊNCIA DO GÊNERO NOS EFEITOS ADVERSOS PROVOCADOS POR
ANTINEOPLÁSTICOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS ATENDIDOS EM UM HOSPITAL
DO SUL CATARINENSE****GENDER INFLUENCE ON THE ADVERSE EFFECTS CAUSED BY ANTINEOPLASTICS
IN ONCOLOGICAL PATIENTS OF A HOSPITAL IN THE SOUTH OF SANTA CATARINA**

Roberta Caroline Heberle¹
Thiago Mamoru Sakae²
Alessandra de Sá Soares³
Karina Valerim Teixeira Remor⁴

RESUMO

OBJETIVO: Verificar a ocorrência de efeitos adversos causados pelo uso de antineoplásicos e sua relação com o gênero. **MÉTODOS:** Estudo transversal de análise das evoluções médicas descritas em prontuários de pacientes em uso de antineoplásicos (n=200) na unidade de oncologia de um hospital da região sul do país, no ano de 2015. A análise dos prontuários foi feita através da utilização do algoritmo de Naranjo, algoritmo esse que determina a causalidade das Reações Adversas a Medicamentos (RAM). **RESULTADOS:** No sexo feminino, a maioria das pesquisadas apresentou a doença na faixa etária de 31-60 anos (56,25%), já no sexo masculino houve predominância do aparecimento na faixa etária maior do que 60 anos (73,86%). Com relação às reações adversas descritas nos prontuários, o sexo feminino apresentou uma prevalência 30% maior (p=0,025). Em relação à frequência de RAM, no sexo feminino houve uma maior prevalência de reações no sistema gastrointestinal (73,6%), enquanto o sexo masculino apresentou maior prevalência no sistema tegumentar (19,7%). **DISCUSSÃO:** Foram observadas diferenças entre os gêneros quanto às reações adversas relacionadas ao uso de antineoplásicos, com maior prevalência no sexo feminino e relacionadas ao sistema gastrointestinal.

Descritores: Antineoplásicos. Medicina de gênero. Reações adversas. Estudo transversal.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To verify the occurrence of adverse effects caused by the use of antineoplastic agents and their relationship with the gender. **METHODS:** A cross-sectional study of the medical evolution

¹ Discente do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL. E-mail: caroline.heberle@unisul.br

² Pós Doutor em Ciências da Saúde - UNISUL. Doutor em Ciências Médicas - UFSC. Mestre em Saúde Pública - UFSC. E-mail: thiagosakae@gmail.com

³ Professora dos Cursos de Farmácia Enfermagem, Psicologia e Medicina da UNISUL. Pesquisadora do Centro de Pesquisas Clínicas do HNSC/UNISUL. E-mail: alessandra.soares@unisul.br

⁴ Professora dos Cursos de Farmácia, Medicina, Nutrição, Odontologia da UNISUL. Pesquisadora do NAFEUM, UNISUL. E-mail: remor.karina@gmail.com

described in patient charts (n = 200) of the oncology unit of a hospital in the south region of the country taking antineoplastics drugs in the year 2015. The analysis of medical records was done through of the use of the Naranjo algorithm, which determines the causality of Adverse Drug Reactions (ADRs). **RESULTS:** In the female sex, the majority of those surveyed presented the disease in the age group of 31-60 years (56.25%), whereas in the male sex there was a higher frequency in the age group over 60 years old (73.86%). With regard to the adverse reactions described in the charts, the female sex presented a 30% higher prevalence (p = 0.025). Regarding to the frequency of ADRs, in females there was a higher prevalence of reactions in the gastrointestinal system (73.6%), while males had a higher prevalence in the tegumentary system (19.7%). **DISCUSSION:** It was observed differences between genders regarding the adverse reactions related to the antineoplastics use, with more prevalence in female and related to gastrointestinal system.

Keywords: Antineoplastic agents, gender medicine, adverse reactions.

INTRODUÇÃO

A medicina é uma área que está em constante evolução. Em função disso, tornaram-se viáveis estudos que indiquem diferenças significativas na resposta entre os gêneros frente às doenças, aos efeitos farmacológicos, bem como toxicológicos advindos do tratamento ^(1,2). Esta nova área da medicina que estuda a variação de resposta entre os sexos denomina-se medicina de gêneros.

A medicina de gêneros envolve processos como prevenção, diagnóstico, patogênese e resultado final das doenças, bem como a eficácia e segurança dos tratamentos. As diferenças de eficácia dos fármacos, bem como a sensibilidade para os seus efeitos adversos entre os gêneros masculino e o feminino, constituem um tema de interesse da comunidade científica atual, numa sociedade em que se pretende que as terapias individualizadas assumam uma importância crescente ^(3,4).

O presente trabalho tem foco nas doenças oncológicas. Estas, depois das doenças cardiovasculares, são a principal causa de morte mundial. Segundo dados do último relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2012 foram registrados 14 milhões de casos de câncer no mundo e este número deve alcançar 22 milhões por ano nas próximas duas décadas, um aumento alarmante de 57% ⁽⁵⁾. O número de mortes no mesmo período deve subir de 8,2 milhões para 13 milhões, gerando custos anuais de tratamento da doença em valores de US\$ 1,16 trilhões. No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) mostram que a ocorrência em 2014 foi de 576 mil novos casos ⁽⁶⁾.

O câncer é uma doença multifatorial que progride através do acúmulo de fatores externos (exposição a agentes cancerígenos, estilo de vida, radiação e organismos infecciosos) e internos (mutações hereditárias, hormônios, distúrbios do sistema imunológico). Uma busca em bases de dados com as palavras-chave diferenças de gênero e mortalidade por câncer demonstra que a disparidade entre os gêneros foi descrita em vários tipos de cânceres. Essas diferenças foram constatadas na

incidência e mortalidade e foram descritas não só em tumores associados com órgãos reprodutivos, mas também naqueles que, em teoria, não deveriam ser ligados à questão de gênero⁽⁷⁾.

As mulheres podem ser mais suscetíveis a determinados fatores tóxicos para a mesma exposição, isto aparentemente devido às diferenças na capacidade para metabolização enzimática ou excreção de potenciais agentes cancerígenos⁽⁷⁾. Além disso, as características biológicas da mulher (peso médio mais baixo, maior percentagem de gordura, menor volume plasmático, etc.) podem afetar a farmacocinética de drogas e agentes tóxicos. Estudos demonstram que o risco de reações adversas a fármacos, no sexo feminino, pode atingir valores 1,5 a 1,7 vezes superiores quando comparado com o sexo masculino⁽⁸⁾. Em suma, as diferenças de gênero no metabolismo e farmacocinética de substâncias químicas poderiam determinar diferença importante na resposta aos antineoplásicos.

Em vista disso, o presente estudo torna-se relevante, pois o conhecimento sobre as diferenças de resposta entre os gêneros pode não só melhorar significativamente a qualidade de vida de pacientes portadores de doença oncológica, mas também a sobrevivência destes. Através do controle dos sintomas, da diminuição da mortalidade e aumento da expectativa de vida, pode-se gerar um melhor prognóstico para esta classe de doenças.

Ademais, o desenvolvimento do conhecimento sobre esta área da medicina implicaria numa mudança relevante e positiva para a sociedade em geral, visto que essas reações são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e, até mesmo, de óbito. Além disso, elas afetam negativamente a qualidade de vida do paciente, influenciam na perda de confiança do paciente para com o médico, podendo também atrasar os tratamentos, uma vez que podem assemelhar-se às enfermidades^(9,10).

Dessa maneira, as pesquisas sobre tal assunto podem servir como parâmetro para a criação de novas classes de medicamentos que visem um tratamento mais individualizado para cada sexo, obtendo assim uma resposta farmacológica mais efetiva com menos efeitos adversos e toxicológicos. Soma-se ainda, o fato de que os pacientes com uma diminuição no número de reações adversas respondem melhor ao tratamento medicamentoso e necessitam de doses menores de medicação paliativa, o que diminuiria consideravelmente os gastos públicos com a doença.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo e descritivo de análise de prontuários de pacientes da unidade de oncologia de um hospital do sul do país. A amostragem foi não probabilística, por conveniência, e foram analisados 200 prontuários (pacientes).

Foram incluídos no estudo pacientes em tratamento com antineoplásicos, que atenderam aos critérios: ser maior de 18 anos; possuir diagnóstico de câncer; estar em tratamento oncológico com antineoplásicos e não ter realizado radioterapia.

A análise dos prontuários foi feita através da utilização de um algoritmo de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), o algoritmo de Naranjo⁽¹¹⁾, que avalia a relação causal entre a reação adversa e o fármaco, através de um somatório. Foi utilizado também um questionário desenvolvido pelos pesquisadores que auxiliou na coleta do perfil sociodemográfico, da ocorrência e tipo de sintoma apresentado, da frequência e intensidade da ocorrência da RAM^(11,12).

O Algoritmo de Naranjo⁽¹¹⁾ classifica as reações em definida, provável, possível e duvidosa conforme um somatório de pontuações. Além disso, utilizou-se em conjunto os critérios de causalidade definidos por Gomes e Reis⁽¹¹⁾. Neste parâmetro as reações do sistema gastrointestinal, neurológico, muscular, respiratório, tegumentares e de acometimento sistêmico foram categorizadas como prováveis. Já as reações imunológicas (definidas no prontuário como crise alérgica) foram classificadas como definidas.

Para selecionar os prontuários estudados os pesquisadores tiveram acesso a um relatório gerado pelo setor de Tecnologia da informação do hospital, do qual possuía 9836 entradas de pacientes atendidos considerados prontuários (totalizando 1530 pacientes) no setor de oncologia no período do ano de 2015.

A coleta de dados foi realizada em 200 prontuários (de 200 pacientes diferentes, sendo investigada a sua história anual). Essa opção de coleta se deve à falta de informação específica sobre RAM no campo determinado para tal, sendo necessária a avaliação das evoluções diárias de cada paciente nos prontuários.

Para análise dos dados, os mesmos foram digitados em uma planilha no programa Excel. Posteriormente os dados foram exportados para o software Epi Info 7 (CDC, Atlanta), para análise e descrição sob a forma de frequência relativa e absoluta. Utilizou-se estatística descritiva com medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas e porcentagens e números absolutos para variáveis categóricas. As variáveis numéricas foram testadas pelo teste *t Student* e as variáveis categóricas pelo teste *qui quadrado* (X^2) ou exato de Fisher, quando apropriado.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 200 pacientes, sendo 56% do sexo feminino, 97% da cor branca e 62% com ensino fundamental de escolaridade. As pacientes do sexo feminino tiveram uma prevalência 70% maior de idade inferior aos 60 anos de idade (RP=1,70; IC95%: 1,33 a 2,18;

$p=0,000015$). Não houve diferenças na distribuição de cor e escolaridade de acordo com o sexo. (Tabela 1)

Tabela 1: Perfil sociodemográfico dos pacientes atendidos pelo setor de oncologia de um hospital do sul catarinense no ano de 2015 de acordo por sexo ($n=200$).

Características	Feminino N=112 (%)	Masculino N=88 (%)	P
Idade			
18-30 anos	0 (0%)	0(0%)	0,000015*
31-60 anos	63 (56,25%)	23 (26,14%)	
> 60 anos	49 (43,75%)	65 (73,86%)	
Cor			
Branco	106 (94,64%)	83 (94,32%)	0,969
Preto	4 (3,57%)	3 (3,4%)	
Pardo	2 (1,79%)	2 (2,27%)	
Amarelo	0 (0%)	0 (0%)	
Escolaridade			
Fundamental	77 (68,75%)	47(53,4%)	0,171
Médio	12 (10,72%)	12 (13,64%)	
Superior	5 (4,46%)	8 (9,1%)	
Não informado	18 (16,1%)	21 (23,86%)	

Fonte: Dados da pesquisa (2016).

Quanto às reações adversas, essas estavam descritas na evolução de 111 prontuários (55,5%) dos 200 pesquisados, sendo 69 pacientes do sexo feminino e 42 de sexo masculino. As pacientes do sexo feminino tiveram uma prevalência 30% maior de reações adversas em comparação aos do sexo masculino (RP=1,29; IC95%: 1,01 a 1,68; $p=0,025$). As reações foram categorizadas por sistema acometido e apresentadas na tabela 2. O tipo de reação adversa mais prevalente foi do sistema gastrointestinal. As pacientes do sexo feminino apresentaram o dobro de reações adversas do sistema gastrointestinal quando comparadas ao sexo masculino (RP: 2,09; IC95%: 1,56 a 2,81; $p<0,00001$). Por outro lado, os pacientes do sexo masculino tiveram maior prevalência de reações nos sistemas tegumentar e neurológico. Para o sistema tegumentar, a prevalência de reações adversas foi 31 vezes maior no sexo masculino (RP: 31,48; IC95%: 4,18 a 236,9; $p<0,000001$) e para o sistema neurológico a prevalência foi o dobro (RP: 2,15; IC95%: 0,98 a 4,73; $p_{\text{Fisher}}=0,049$).

Tabela 2: Caracterização das reações adversas encontradas por sexo e segundo o sistema acometido dos pacientes atendidos pelo setor de oncologia de um hospital do sul catarinense no ano de 2015.

Sistema acometido (N=221)	Porcentagem total de RAM	Feminino (N= 160)	Masculino (N= 61)
Gastrointestinal	67,87%	73,6%	52,46%
Neurológico	9,95%	8,13%	16,39%
Respiratório	6,33%	8,75%	0%
Tegumentar	5,88%	0,63%	19,7%
Sistêmico	3,62%	3,76%	3,27%
Muscular	3,62%	2,5%	4,91%
Imunológico	2,71%	2,6%	3,27%

Fonte: Dados da pesquisa (2016).

Quanto à frequência das RAM apresentadas, estas foram separadas por sexo e sistema acometido (Tabela 3). As pacientes do sexo feminino apresentaram maior prevalência das RAM mais de uma vez ao dia para os sistemas gastrointestinal, neurológico e muscular ($p < 0,05$). Já os do sexo masculino apresentaram maior prevalência no sistema tegumentar.

Tabela 3: Caracterização da frequência das RAM apresentadas por sexo e sistema acometido dos pacientes atendidos pelo setor de oncologia de um hospital do sul catarinense no ano de 2015.

Frequência de RAM	Sistema acometido	Sexo Feminino	Sexo Masculino
> de 1 vez ao dia	Gastrointestinal	42%	23%
	Neurológico	45%	13%
	Muscular	25%	0%
	Tegumentar	0%	25%
	Respiratório	0%	0%
	Imunológico	0%	0%
	Acometimento sistêmico	0%	0%
	Gastrointestinal	34%	37%

1 vez ao dia	Neurológico	28%	58%
	Muscular	25%	34%
	Tegumentar	0%	33%
	Respiratório	0%	0%
	Imunológico	0%	0%
	Acometimento sistêmico	0%	0%
1 vez na semana	Gastrointestinal	21%	11%
	Neurológico	12%	12%
	Muscular	25%	0%
	Tegumentar	0%	42%
	Respiratório	7%	0%
	Imunológico	0%	0%
	Acometimento sistêmico	0%	0%
Eventualmente	Gastrointestinal	3%	29%
	Neurológico	15%	17%
	Muscular	25%	66%
	Tegumentar	100%	0%
	Respiratório	93%	0%
	Imunológico	100%	100%
	Acometimento sistêmico	100%	100%

Fonte: Dados da pesquisa (2016).

DISCUSSÃO

No presente estudo foram observadas diferenças nas reações adversas relacionadas ao uso de antineoplásicos, em associação com o gênero e o sistema afetado.

A análise do perfil sociodemográfico dos pacientes participantes da pesquisa mostrou que houve um predomínio do sexo feminino, da raça branca e de escolaridade ensino fundamental incompleto. Quanto ao tipo de reação, as do sistema digestivo foram mais comuns em mulheres enquanto nos homens foram as reações ligadas aos sistemas tegumentar e neurológico. Em relação à

frequência das RAM, as mulheres tiveram uma maior frequência nas reações gastrointestinais e neurológicas, enquanto os homens apresentaram frequência superior no sistema tegumentar.

Segundo o INCA, a estimativa para o ano de 2016 para o número de novos casos de câncer indicava que o sexo feminino teria um número maior de novos casos de câncer em relação ao sexo masculino (300.870 versus 295.200), corroborando dados obtidos nesta pesquisa⁽¹³⁾.

Em relação à idade dos pacientes participantes verificou-se neste estudo que 100% deles apresentavam mais de 30 anos, havendo uma discrepância entre os sexos quanto à idade de apresentação da doença. No sexo feminino, a maioria das pesquisadas apresentou a doença mais cedo, na faixa etária de 31-60 anos (56,25%), já no sexo masculino, houve predominância do aparecimento na faixa etária maior de 60 anos (73,86%).

Este dado se deve talvez ao fato dos homens serem geralmente diagnosticados mais tardiamente do que as mulheres por negligenciarem sua saúde demorando mais para procurar ajuda especializada. Segundo um estudo realizado em São Paulo essa negligência masculina com a própria saúde tem raízes culturais e a relutância muitas vezes está associada à ideia de que admitir a possibilidade de doença é uma "fraqueza", isso faz com que as doenças nos homens sejam diagnosticadas mais tardiamente, acarretando pior prognóstico e encurtando a expectativa de vida⁽¹⁴⁾. Além disso, outro fator contributivo para esta apresentação é o perfil de acometimento dos diversos tipos de câncer nos gêneros masculino e feminino.

Corroborando este dado, um levantamento realizado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo mostrou que 60% das mulheres atendidas com câncer de mama chegavam ao hospital com a doença diagnosticada ainda no estágio inicial, mostrando sua maior preocupação com a saúde. Além disso, na análise exclusiva dos operados com até 49 anos, o público feminino também foi maioria e representou 64% dos casos⁽¹⁵⁾.

Em referência à escolaridade a grande maioria (62%) tinha ensino fundamental incompleto e quando comparado somente ao sexo feminino esta porcentagem ainda aumentou para 68,75% em comparação a 53,4% do sexo masculino, mostrando que a baixa escolaridade pode ser um fator associado na história natural do desenvolvimento um câncer.

Reforçando esta ideia, um estudo feito na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) apontou que características sociais, como escolaridade e cor racial, têm influência no tempo de sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama⁽¹⁶⁾.

A sobrevida estratificada por escolaridade indicou que mulheres com nível superior apresentaram melhor sobrevida (92,2%) nos cinco anos analisados pelo estudo, quando comparadas às mulheres com 2º grau (84%), 1º grau (73,6%) e analfabetas (56%). Da mesma forma, a variável "raça

e cor" foi significativa: a cor branca apresentou melhor sobrevida (76,9%) do que as cores negra, parda, amarela e indígena agrupadas (62,2%)⁽¹⁶⁾.

Com referência às reações adversas encontradas nos prontuários, o sexo feminino apresentou maior prevalência de RAM, corroborando estudos prévios^(8,17,19) sobre suscetibilidade das mulheres ao desenvolvimento das RAM.

Confirmando este achado, um estudo verificou que as RAM foram muito mais frequentes nas mulheres (88,8%). Um segundo estudo, realizado no Canadá entre abril de 1986 e maio de 1996 com cerca de 2367 participantes, o sexo feminino apresentou cerca de 73% mais notificações de efeitos adversos do que os homens, para maioria dos fármacos^(17,18). Confirmando este dado temos a pesquisa que diz que o gênero feminino é afetado por respostas imunes mais intensas aos fármacos, pois produz mais anticorpos e auto-anticorpos^(8,19).

Em relação à caracterização das reações adversas encontradas segundo o sistema acometido a predominância foi do sistema gastrointestinal (67,87%). Ratificando esses dados, uma pesquisa observou que as reações do trato gastrointestinal (TGI) estiveram em proporção superior a 70% em todos os ciclos da terapia antineoplásica^(20,21).

Ainda com relação a esse tema, podemos verificar com o presente estudo as diferenças apresentadas entre os gêneros no que diz respeito ao sistema acometido com maior frequência. No sexo feminino, houve uma maior predominância de reações no sistema gastrointestinal, bem como no sistema respiratório e imunológico. Enquanto o sexo masculino apresentou maior prevalência nos sistemas neurológico, tegumentar e muscular.

A análise da intensidade das reações adversas apresentadas não pode ser realizada devido à falta de informações necessárias para sua definição nos prontuários em questão. A busca destes dados padronizados prospectivamente poderiam ajudar na melhor identificação e classificação de acordo com critérios validados, e melhorar a qualidade dos dados coletados.

O tipo de neoplasia e o tipo de tratamento antineoplásico não foram objetos de estudo na presente pesquisa e não foi possível avaliar o risco de RAM estratificado pelo tipo de neoplasia, tipo de tratamento e idade. Estudos posteriores podem utilizar estas variáveis a fim de se testar a influência das mesmas nas RAM com análise estatística multivariada.

CONCLUSÕES

De acordo com o estudo verificou-se diferenças entre os gêneros quanto às reações adversas apresentadas após o uso de antineoplásicos, essas diferenças (na farmacocinética e farmacodinâmica) tem sido identificadas para outras classes de medicamentos, nos mais variados estudos. Para alguns

fármacos, estas diferenças resultam em respostas farmacológicas e reações adversas completamente distintas, devendo servir de alerta para a importância das mesmas no ato da prescrição.

Atualmente, a prática clínica é marcada por ajustes apenas relativos ao peso, principalmente porque os dados específicos de cada gênero ainda não são completamente estudados nem conclusivos. Todavia, prevê-se que a continuidade das investigações leve a uma mudança de mentalidade no sentido da avaliação e consideração das alterações relativas a cada sexo e conseqüentemente à individualização cada vez maior do tratamento.

Em vista disso, é necessário o fomento para a realização de outros estudos a respeito do assunto, para que sejam elucidadas as especificidades de ambos os sexos nas mais variadas classes de medicamentos, gerando incremento na saúde e na qualidade de vida da população em geral.

REFERÊNCIAS

1. Baggio G. La medicina digenere La salutediuomini e donne, differenze a confronto. Dezembro. 2013.
2. Legato MJ. Gender-specific medicine: the view from Salzburg. *GendMed*. 2004.
3. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Research*. 2007.
4. Giammarioli AM, et al. Integrare la medicina di genere nelle politiche di salute e sicurezzanegli istituti di ricerca a caratterescientifico: un impegno obbligat. *Ann. Ist. Super. Sanità*. 2012 Jan; 8 (3).
5. Organização Mundial da Saúde (OMS). *World Cancer Report*. 2014.
6. Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil*. 2014.
7. Giammarioli AM, et al. Integrating gender medicine into the workplace health and safety policy in the scientific research institutions: a mandatory task. *Ann. Ist. Super. Sanità*, vol.48, n.3. Roma, Jan. 2012.
8. Costa VM, Bastos ML, Carvalho F. Gênero masculino vs feminino: factor relevante para as respostas farmacológicas e efeitos adversos de fármacos? *Acta farmacêutica portuguesa*. 2011; 1(1).
9. Classen DC, et al. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. *JAMA*, 1977; 277(4), p.301-306
10. Oberg KC. Adverse drug reactions. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 1999, 63, p.199-204.
11. Gomes MJV, Reis AMM. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2003.
12. Maia NJF. *Farmácia hospitalar e suas interfaces com a saúde*. São Paulo: Ed. RX; 2005.

13. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Brasília. 2016.
14. MeirellesRMR, Hohl A. Saúde masculina: tão negligenciada, principalmente pelos homens. ArqBraEndocMet, São Paulo, 2009:53(8).
15. Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP). Pesquisa aponta que mulher descobre câncer mais cedo. Disponível em: <<http://www.icesp.org.br/sala-de-imprensa/noticias/114-pesquisa-inedita-aponta-que-mulher-ja-descobre-cancer-mais-cedo>>. Acesso em 10 fevereiro de 2017.
16. Universidade Federal de Santa Catarina(UFSC). Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. Caderno de Saúde Pública, 2009.
17. Carvalho OM,Pfaffenbach G,Bergsten MG. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. Rev AssocMédBras. 2002.
18. Tran C,Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions.JornClin Pharma.1998.
19. Sales TLS, RibeiroHCTC, Silva AE. Eventos adversos a medicamentos em pacientes oncológicos hospitalizados. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.7 n.4 8-14 out./dez. 2016.
- 20.Santo EARE,Vanzeler MLA. Reações adversas ao tratamento com 5-Fluoracil em pacientes portadores de câncer colorretal. CogitEnf, 2006.
21. CazéMO, Rocha BS,Santos MT. Reações Adversas a Medicamentos em unidade de oncologia pediátrica de Hospital Universitário. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.6 n.3 34-38 jul./set. 2015.