

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Individualização na saúde da mulher: um olhar sobre as diferenças
entre sexos**

Bruna Bentubo Fonseca

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

Orientadora:
Prof^a. Dra. Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo

2025

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| AGRADECIMENTOS..... | 3 |
| ABSTRACT..... | 4 |
| RESUMO..... | 6 |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 8 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2. OBJETIVO(S)..... | 14 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS..... | 14 |
| 3.1 Formação da pergunta norteadora..... | 14 |
| 3.1. Estratégias de pesquisa..... | 15 |
| 3.2. Critérios de inclusão..... | 17 |
| 3.3. Critérios de exclusão..... | 18 |
| 3.4. Coleta e análise dos dados..... | 19 |
| 4. RESULTADOS..... | 21 |
| 4.1. Diferença entre sexos e Antipsicóticos..... | 22 |
| 4.2. Diferenças entre os sexos e a Depressão..... | 24 |
| 4.2.1. Análise preditiva do uso de antidepressivos..... | 24 |
| 4.2.2. Análise de estruturas de redes de sintomas depressivos..... | 26 |
| 4.2.2.1 Metodologia..... | 26 |
| 4.2.2.2. Resultados..... | 27 |
| 4.3. Diferenças entre sexos e uso de opioides..... | 28 |
| 4.3.1. Análise de dor crônica não oncológica (CNCP) e o transtorno por uso de opioides (OUD)..... | 28 |
| 4.3.2. Análise de overdose por uso de opioide..... | 30 |
| 4.4. Diferenças entre sexos e a segurança hepática..... | 31 |
| 4.4.1. Metodologia..... | 31 |
| 4.4.2. Diferenças sexuais na toxicidade hepática..... | 31 |
| 4.4.3. Mecanismos celulares envolvidos..... | 34 |
| 4.5. Diferenças Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas entre os sexos..... | 34 |
| 4.5.1. Metodologia..... | 34 |
| 4.5.2. Resultados..... | 35 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 37 |
| 5.1. Farmacocinética e fisiopatologia..... | 37 |
| 5.2. Sintomatologia e diagnóstico..... | 39 |
| 5.3. Reações adversas e bula..... | 40 |
| 6. CONCLUSÃO..... | 41 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 43 |

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por todo o amor, suporte e pelas oportunidades que me proporcionaram, desde o ingresso na instituição dos meus sonhos até a conclusão do curso que tanto desejei. Foram, e sempre serão, meus maiores incentivadores.

À minha orientadora, Prof^a. Maria Aparecida Nicoletti, por quem nutro imensa admiração, agradeço pela liberdade concedida durante esse projeto, pela confiança e pela ajuda oferecida nos momentos em que mais precisei.

Aos meus irmãos e cunhados, pela presença constante, pelo apoio incondicional, pelas conversas atentas, pelas risadas que tornaram essa jornada mais leve e por me darem o privilégio de ser tia.

Às minhas quatro sobrinhas — Helena, Sibilla, Isabel e Teresa — que, com sua inteligência, curiosidade e alegria, enchem meus dias de afeto e farra.

Aos meus melhores amigos da faculdade — Delano, Davi, Xena, Julia e André — por cada lágrima, conquista e momento compartilhado. Vocês foram meu alicerce nos dias mais difíceis e, sem dúvida, parte essencial desta trajetória.

Aos meus amigos de vida — Grazi, Math, Preta, Fer e Debs — por escolherem caminhar ao meu lado e por me tornarem uma pessoa melhor a cada dia.

À querida bateria Farmatuque, onde vivi os momentos mais felizes da minha graduação, e que sempre ocupará um lugar especial no meu coração.

À minha prima Maria Carolina, minha alma gêmea. Nina, obrigada por existir.

E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram ao longo dessa jornada e não foram citados nominalmente, cada pessoa que conheci nesse percurso e que me inspirou, direta ou indiretamente, deixo aqui meu mais sincero agradecimento.

ABSTRACT

FONSECA, B.B. *Individualization in Women's Health: A Look at Sex Differences*. 2025. [no page count]. Undergraduate Thesis (Bachelor's Degree in Pharmacy-Biochemistry) – Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2025.

Medical and pharmaceutical sciences still rely predominantly on data derived from male populations, leading to significant gaps in the understanding of drug efficacy and safety for women. The lack of individualized pharmacological treatments based on biological sex differences directly affects women's health, contributing to a higher incidence of adverse drug reactions, diagnostic inaccuracies, and therapeutic failures.

This study aimed to analyze, through an integrative literature review, how the absence of individualized treatment impacts women's health. The research was conducted using the BVS and PubMed databases, with descriptors in both Portuguese and English, selecting seven articles published between 2014 and 2024 that focused on women aged 11 to 50. The studies were categorized into four thematic axes: pharmacokinetics and pathophysiology; symptomatology and diagnosis; and adverse drug reactions and drug labeling.

The results indicated that women experience higher systemic exposure to various drugs due to physiological characteristics such as greater body fat percentage and differences in hepatic metabolism. Women also reported more adverse effects, increased liver vulnerability, and a higher risk of opioid overdose—even at lower doses. Among the drugs evaluated, only zolpidem currently includes a sex-specific dosage recommendation in its package insert. In terms of diagnosis, women were found to exhibit more somatic and internalized symptoms, while men more often reported feelings of hopelessness—differences that influence clinical recognition and therapeutic outcomes.

The evidence underscores the urgent need to include sex as a mandatory variable in clinical research and therapeutic guidelines, in order to advance safer, more effective, and equitable medical care for women.

Keywords: Pharmacokinetics; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Sex Distribution; Sexism; Gender Gap; Sex Bias; Pathologic Conditions, Signs and Symptoms; Symptomatology; Drug Labeling.

RESUMO

FONSECA, B.B. **Individualização na saúde da mulher: um olhar sobre as diferenças entre sexos**. 2025. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

As ciências médicas e farmacêuticas ainda se baseiam majoritariamente em dados provenientes de populações masculinas, o que gera lacunas significativas no entendimento da eficácia e segurança dos medicamentos para mulheres. A ausência de individualização dos tratamentos farmacológicos com base nas diferenças biológicas entre os sexos impacta diretamente a saúde feminina, contribuindo para maior incidência de reações adversas, diagnósticos imprecisos e falhas terapêuticas.

Este trabalho teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, como essa falta de individualização afeta a saúde da mulher. A busca foi realizada nas bases BVS e PubMed, com descritores em português, espanhol e inglês, e selecionou sete artigos publicados entre 2014 e 2024 que abordavam mulheres entre 11 e 50 anos. Os estudos foram organizados em três eixos: farmacocinética e fisiopatologia; sintomatologia e diagnóstico; e reações adversas e bulas.

Os resultados apontaram que mulheres apresentam maior exposição a diversos fármacos devido a características fisiológicas, como maior percentual de gordura corporal e diferenças na metabolização hepática. Também relataram mais efeitos adversos, maior vulnerabilidade hepática e maior risco de overdose por opioides, mesmo em doses menores. Apenas o zolpidem possui ajuste de dose por sexo indicado em bula. No campo diagnóstico, observou-se que mulheres expressam sintomas mais somáticos e internalizados, enquanto homens relatam mais

sintomas de desesperança — diferenças que influenciam o reconhecimento clínico e os desfechos terapêuticos.

As evidências destacam a urgência de incorporar o sexo como variável obrigatória em pesquisas clínicas e em diretrizes terapêuticas, visando uma medicina mais segura, efetiva e equitativa para as mulheres.

Palavras-chave: Farmacocinética; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Distribuição por Sexo; Sexismo, Lacuna entre os Gêneros; Viés de Sexo; Condições Patológicas, Sinais e Sintomas; sintomatologia; Bulas de Medicamentos.

LISTA DE ABREVIATURAS

| Sigla | Significado |
|---------------|---|
| AAG | Alfa-1 glicoproteína ácida |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AUC | Área sob a curva de concentração plasmática vs. tempo |
| CES-D | Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (Escala de Depressão) |
| Cmax | Concentração máxima do fármaco no plasma |
| CNCP | Chronic Non-Cancer Pain (Dor Crônica Não Oncológica) |
| ER | Retículo Endoplasmático |
| FDA | Food and Drug Administration (Agência reguladora dos EUA) |
| HR | Hazard Ratio (Razão de Risco) |
| IC | Intervalo de Confiança |
| MDD ou TDM | Major Depressive Disorder (Transtorno Depressivo Maior) |
| ODD | Opioid Use Disorder (Transtorno por Uso de Opioides) |
| PD | Pharmacodynamics (Farmacodinâmica) |
| P-gp | P-glicoproteína (proteína de efluxo responsável por transporte de fármacos) |
| PK | Pharmacokinetics (Farmacocinética) |

| | |
|------|--|
| ROS | Espécies Reativas de Oxigênio (Reactive Oxygen Species) |
| SEM | Erro padrão da média (Standard Error of the Mean) |
| TMRE | Tetrametilrodamina Éster (indicador de potencial mitocondrial) |

1. INTRODUÇÃO

A sub-representação das mulheres nas pesquisas clínicas é uma questão crítica que impacta profundamente a prática médica e farmacêutica. Historicamente, as pesquisas clínicas incluem predominantemente participantes do sexo masculino, resultando em uma escassez de dados específicos sobre como os medicamentos e tratamentos afetam as mulheres.

Um estudo feito em 2021 e publicado na revista médica *JAMA Network Open* pela *American Medical Association* (AMA) analisou 20.020 ensaios clínicos entre 2000 e 2020 e descobriu que as participantes do sexo feminino estavam sub-representadas em algumas categorias da doença sendo elas oncologia, neurologia, imunologia, urologia, cardiologia e hematologia em comparação à sua carga de doença (STEINBERG et al., 2021).

Essa falta de inclusão resulta em um entendimento limitado das diferenças farmacocinéticas, fisiopatológicas e sintomatológicas entre os sexos. Como resultado, profissionais de saúde são frequentemente treinados com base em dados que não refletem as necessidades e respostas específicas dos pacientes do sexo feminino. Isso contribui para uma prática clínica enviesada, onde homens e mulheres são tratados como se fossem biologicamente idênticos, ignorando as particularidades que podem influenciar a eficácia e a segurança dos tratamentos (ZUCKER et al., 2020).

Este trabalho explorou essas questões por meio de três grandes módulos interconectados: farmacocinética e fisiopatologia, sintomatologia e diagnóstico, e reações adversas e bulas. Esses módulos são apresentados como uma linha do tempo que começa com as diferenças biológicas entre os sexos, que resultam em manifestações distintas das doenças. Essas diferenças podem levar a diagnósticos imprecisos ou tardios e a tratamentos inadequados, aumentando a probabilidade

de reações adversas. Finalmente, a identificação dessas reações adversas ressalta a necessidade de uma revisão e adequação das bulas dos medicamentos para refletir corretamente essas particularidades.

Estudos têm mostrado que as mulheres apresentam diferenças cinéticas em relação aos homens, afetando a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de medicamentos. Por exemplo, um estudo feito em 2020 e publicado no periódico *Biology of Sex Differences* ressalta que dos 86 medicamentos avaliados, 76 apresentaram valores de farmacocinética (PK) mais altos em mulheres. Foram observadas concentrações plasmáticas elevadas e tempos de eliminação mais longos para o sexo feminino, em relação ao sexo masculino (ZUCKER et al., 2020). Além dessas diferenças cinéticas, ainda existem diferenças fisiológicas que levam a uma divergência na fisiopatologia de certas doenças. No periódico *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* publicado pela *American Heart Association* (AHA) em 2018, um estudo demonstra que para Doença Arterial Coronariana (DAC), mulheres apresentando maior prevalência de erosão da placa em comparação com a ruptura da placa em homens, evidenciando uma diferença fisiopatológica no infarto do miocárdio (AGGARWAL et al., 2018).

Por vezes, devido às diferenças farmacocinéticas e fisiopatológicas, as mulheres também experienciam diferenças significativas na sintomatologia. Ainda nesse estudo publicado no periódico *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* é comparada a apresentação da DAC em mulheres e em homens e se conclui que menos mulheres apresentam os sintomas clássicos de dor no peito (31% em comparação com 42% dos homens). As mulheres frequentemente exibem dispneia, fraqueza, dor no braço, nas costas ou na mandíbula, palpitações, tontura ou perda de apetite. Essas variações podem resultar em diagnósticos errados ou tardios, além de impactar diretamente o tratamento prescrito, já que a interpretação historicamente limitada dos sintomas das mulheres com base em abordagens tradicionais, resulta da sub-reconhecimento da apresentação específica de sexo da DAC, contribuindo para o reconhecimento tardio da isquemia (AGGARWAL et al.,

2018).

As diferenças na farmacocinética entre os sexos podem levar a uma maior incidência de efeitos adversos em mulheres. O sexo feminino pode apresentar padrões distintos de efeitos colaterais e reações adversas em comparação aos homens, o que reforça a necessidade de uma avaliação detalhada das bulas e dos rótulos dos medicamentos. Ainda no estudo publicado em 2018 no periódico *Biology of Sex Differences* é citado o caso do medicamento sedativo-hipnótico zolpidem que foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1992 e apenas em 2005, após anos de relatos de déficits cognitivos em mulheres que recebiam a dose padrão, foram desenvolvidos ajustes de dose baseados no sexo (ZUCKER et al., 2020). Uma revisão de 2019, observou que as mulheres apresentaram, em média, uma depuração aparente de zolpidem 35% menor do que os homens. Eles concluíram que os efeitos farmacodinâmicos da droga são maiores em mulheres devido a uma combinação de concentrações plasmáticas mais elevadas e maior sensibilidade intrínseca (GREENBLATT et al., 2019), demonstrando como o conhecimento prévio dessas particularidades dos sexos está intimamente ligado às reações adversas e aos possíveis ajuste de bula necessários.

A legislação atual, como a Resolução da ANVISA nº 27, de 17 de janeiro de 2017, que estabelece as Boas Práticas de Farmacovigilância, e a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e estabelece o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, ressaltam a importância de garantir a segurança e eficácia dos medicamentos. Embora essas regulamentações não abordem explicitamente as diferenças entre os sexos, elas implicam a necessidade de ajustar as informações dos medicamentos para refletir essas variações, uma vez que a farmacovigilância e a eficácia dos tratamentos devem considerar as diferenças biológicas entre homens e mulheres para assegurar um uso seguro e efetivo dos produtos farmacêuticos.

A revisão dos módulos relacionados à sintomatologia e diagnóstico, farmacocinética e fisiopatologia, e reações adversas, aliada ao reconhecimento da influência do machismo e da sub-representação feminina nas pesquisas clínicas, permitiu uma compreensão mais aprofundada dessas necessidades específicas das mulheres na farmacoterapia. Essa compreensão é crucial para a seleção adequada de medicamentos e para o desenvolvimento de estratégias de tratamento que assegurem a segurança e a efetividade dos cuidados prestados às pacientes. Este trabalho contribuiu para a discussão na literatura existente e forneceu dados e informações que promoveram um entendimento mais detalhado das diferenças sexuais. Portanto, visou contribuir para uma prática clínica e farmacêutica mais fundamentada e equitativa, destacando a necessidade urgente de aumentar a inclusão de mulheres em estudos clínicos para garantir um tratamento mais justo, que garanta não apenas a efetividade do medicamento, mas também a segurança da paciente.

Neste trabalho, os termos “sexo” e “gênero” foram utilizados com significados distintos, conforme adotado por diversas referências das ciências da saúde e sociais. O termo sexo refere-se ao sexo biológico, relacionado a características fisiológicas, anatômicas e hormonais que diferenciam corpos masculinos e femininos, como composição corporal, metabolismo, produção hormonal e expressão genética. Já o termo gênero é compreendido como uma construção social e cultural, relacionada aos papéis, expectativas e normas atribuídas a homens e mulheres em diferentes contextos históricos e sociais. A distinção entre sexo e gênero é essencial para a análise proposta, uma vez que este trabalho se concentrou nas consequências clínicas da desconsideração das diferenças biológicas entre os sexos, especialmente no campo da farmacoterapia voltada à saúde da mulher (WHO et al., 2014).

2. OBJETIVO(S)

O objetivo deste trabalho foi demonstrar, por meio de uma revisão integrativa (segundo REIS, Juliana Gonçalves; MARTINS, Maria de Fátima Moreira; LOPES, Maria Helena Baena de Moraes. Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa. Rio de Janeiro: Arca Repositório Institucional da Fiocruz, 2015.), compreender como a falta de conhecimento sobre as diferenças biológicas entre sexos impacta negativamente a saúde das mulheres. Também se explorou como a ausência de individualização nos tratamentos voltados ao sexo feminino, decorrente dessa compreensão insuficiente, pode contribuir para terapias inadequadas. Essa inadequação não apenas compromete a efetividade dos medicamentos, mas também pode aumentar o risco de reações adversas e colocar em risco a segurança das pacientes.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Formação da pergunta norteadora

A formulação da pergunta norteadora deste trabalho seguiu os princípios metodológicos estabelecidos para revisões integrativas, (segundo REIS, Juliana Gonçalves; MARTINS, Maria de Fátima Moreira; LOPES, Maria Helena Baena de Moraes. Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa. Rio de Janeiro: Arca Repositório Institucional da Fiocruz, 2015.), que destacam a importância de um questionamento claro, específico e alinhado aos objetivos da revisão. Como suporte à construção da pergunta, foi utilizada a estratégia PICO — acrônimo de Paciente/População, Intervenção, Comparação e Outcome (Desfecho) — ferramenta amplamente empregada para estruturação de perguntas em práticas baseadas em evidências (PBE).

Inicialmente, a motivação para este estudo surgiu a partir da suposição de que a sub-representação de mulheres em pesquisas clínicas impacta negativamente a segurança e a eficácia dos tratamentos destinados a elas. No entanto, à medida

que a literatura foi sendo explorada, percebeu-se que esse problema está enraizado em uma questão ainda mais fundamental: a negligência das diferenças biológicas entre os sexos nas ciências médicas e farmacêuticas. Essas diferenças afetam significativamente parâmetros como farmacocinética, sintomatologia, fisiopatologia, diagnóstico e resposta aos medicamentos — fatores essenciais para um cuidado efetivo e seguro.

A partir dessa fundamentação, estruturou-se a estratégia PICO da seguinte maneira:

- P (População): pessoas do sexo biológico feminino em período fértil, aproximadamente entre 11 e 50 anos;
- I (Intervenção/Exposição): exposição a medicamentos e condutas clínicas desenvolvidas com base em dados predominantemente masculinos;
- C (Comparação): ausência de comparação direta entre os sexos, ou falta de análise específica para o sexo feminino nos estudos clínicos;
- O (Desfecho): desfechos negativos, como diagnósticos imprecisos, ineficácia terapêutica, reações adversas e riscos à segurança.

Com base nessa estrutura, a pergunta norteadora desta revisão foi definida como:

“Como a ausência de individualização dos tratamentos farmacológicos com base nas diferenças biológicas entre os sexos impacta a saúde da mulher?”

Essa pergunta orientou a seleção e análise crítica de estudos que evidenciavam como a desconsideração das especificidades do sexo feminino pode gerar impactos negativos na prática clínica, nos protocolos terapêuticos e na formulação de medicamentos.

3.1. Estratégias de pesquisa

Para este estudo, foram realizadas buscas bibliográficas em duas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. A estratégia de busca foi elaborada

com base em combinações de descritores em inglês relacionados à temática central da pesquisa.

Além disso, embora este trabalho adote uma distinção conceitual entre os termos “sexo” e “gênero”, durante o processo de busca bibliográfica, foi necessário utilizar os dois termos como se fossem sinônimos. Isso se deve ao fato de que, na literatura científica, é frequente o uso intercambiável e impreciso de “sexo” e “gênero”, mesmo quando os autores se referem claramente a aspectos biológicos. Assim, para garantir a abrangência da busca, os descritores e palavras-chave foram usados de forma combinada, contemplando artigos que utilizassem ambos os termos. Posteriormente, na triagem e análise dos estudos, foi aplicada a distinção conceitual adotada neste trabalho, selecionando apenas aqueles que abordavam questões associadas ao sexo biológico mesmo quando usando o termo “gênero”, em coerência com os objetivos da revisão.

As expressões empregadas incluíram: (((Pharmacokinetics) AND (Sex Differences)) AND (Drug Metabolism)) AND (Sex-Specific); (((Diagnosis) AND (Gender Differences)) AND (Disparities)) AND (Sex-Specific Health Outcomes); (((Adverse Drug Reactions) AND (Drug Side Effects)) AND (Gender-Specific)) AND (Sex Differences)) AND (Medication Side Effects); Appropriateness of Drug Labels for Women; ((Diagnostic Symptoms) AND (Gender Differences in Symptomatology)) AND (Gender-Specific Symptoms); e ((Sex Differences) AND (Pathophysiological)) AND (Pharmacokinetics).

Além disso, foram realizadas buscas equivalentes utilizando os termos correspondentes em português, a fim de ampliar a abrangência da revisão. As expressões utilizadas foram: (((Farmacocinética) AND (Diferenças sexuais)) AND (Metabolismo de drogas)) AND (Específico de gênero); (((Diagnóstico) AND (Resultados de saúde específicos do sexo)) AND (Disparidade)) AND (Diferenças de gênero); ((Efeito adverso) AND (Específica de gênero)) AND (Diferenças entre sexos); Adequação das bulas para mulheres; ((Sintomas para diagnóstico) AND (Diferenças de gênero na sintomatologia)) AND (Sintomas específicos de gênero);

e ((Diferenças sexuais) AND (Fisiopatologia)) AND (Farmacocinética). A utilização das duas línguas buscou garantir maior sensibilidade na identificação de estudos relevantes sobre as diferenças sexuais na resposta a medicamentos, no diagnóstico e nas reações adversas, bem como na adequação das bulas e diretrizes clínicas para o sexo feminino.

3.2. Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para este estudo os artigos publicados entre os anos de 2014 e 2024, nos idiomas inglês, português ou espanhol. Além disso, adotou-se como critério de inclusão estudos que especificassem a faixa etária como entre 11 e 50 anos, correspondendo aproximadamente ao intervalo entre a puberdade e a pré-menopausa no sexo feminino.

Foi exigido que os estudos abordassem, de forma central, pelo menos uma entre quatro vertentes temáticas definidas como essenciais para os objetivos desta revisão. A primeira vertente contemplava investigações sobre diferenças biológicas entre os sexos feminino e masculino, abrangendo aspectos como fisiologia, hormônios e metabolismo. A segunda vertente incluía estudos que analisavam variações na resposta a medicamentos entre os sexos, com foco específico em parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. A terceira vertente dizia respeito a relatos de reações adversas a medicamentos em mulheres, associadas à ausência de especificações por sexo nas bulas ou à escassez de conhecimento científico sobre essas diferenças. Por fim, a quarta vertente abrangia estudos que evidenciavam erros ou atrasos diagnósticos decorrentes de diferenças na apresentação sintomatológica entre sexos, especialmente quando tais variações resultavam em prejuízos à acurácia diagnóstica para pacientes do sexo feminino.

Além disso, ainda que não configurassem critérios obrigatórios, foram aceitos trabalhos que discutiam a sub-representação de mulheres como participantes em ensaios clínicos; que propunham alterações em bulas ou diretrizes clínicas com base em evidências diferenciadas por sexo; que defendiam abordagens

terapêuticas individualizadas para o público feminino; que analisavam a minimização ou negligência dos sintomas femininos pelo sistema de saúde; ou que focalizavam doenças, medicamentos e diagnósticos específicos sob a ótica das desigualdades de sexos na prática médica.

3.3. Critérios de exclusão

Inicialmente, foram desconsiderados os artigos que tratavam exclusivamente de diferenças em procedimentos cirúrgicos ou em contextos pós-cirúrgicos, uma vez que o objetivo central da revisão está voltado para aspectos de diagnóstico, sintomatologia, farmacocinética e fisiopatologia. Além disso, foram excluídos os artigos cujo público-alvo se encontrava fora da faixa etária estabelecida — entre 11 e 50 anos — ou que não apresentavam, de forma clara, a delimitação etária da população estudada.

Artigos focados exclusivamente em gestantes e puérperas também não foram incluídos, uma vez que essas populações apresentam alterações fisiológicas específicas e transitórias que afetam significativamente parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, como volume plasmático, metabolismo hepático, filtração renal e perfil hormonal. Como o objetivo desta revisão é analisar as consequências clínicas da ausência de individualização do tratamento na população feminina em condições fisiológicas regulares, optou-se por restringir a análise a esse perfil.

Da mesma forma, a inclusão de artigos que abordam pessoas trans ou intersexo poderia introduzir variáveis adicionais que extrapolam as questões hormonais, envolvendo características fisiológicas próprias — como particularidades cinéticas, metabólicas e anatômicas — que não se enquadram no escopo desta investigação. Para garantir a coerência e a precisão dos critérios analíticos adotados, optou-se por excluir estudos que tratassem especificamente dessas populações.

Também foram desconsiderados estudos realizados exclusivamente com modelos animais, uma vez que os objetivos desta revisão estão centrados nas implicações

clínicas da não individualização do cuidado farmacológico em mulheres entre 11 e 50 anos. As respostas farmacológicas, fisiológicas e clínicas observadas em animais não são diretamente extrapoláveis para humanos. Além disso, esta revisão busca analisar dados com aplicabilidade direta à prática clínica — como diagnósticos imprecisos, reações adversas e desfechos terapêuticos —, aspectos que não podem ser adequadamente inferidos a partir de estudos pré-clínicos. Vale destacar que, de forma geral, menos de 40% dos estudos com animais experimentais indicam o sexo do material experimental utilizado, o que limita ainda mais sua relevância para análises comparativas entre os sexos (MILLER et al., 2012). Dessa forma, a exclusão de pesquisas com animais assegura maior coerência metodológica e alinhamento com os objetivos propostos.

Finalmente, foram excluídas publicações centradas exclusivamente em aspectos psicológicos ou sociais, sem respaldo em fundamentos biológicos ou farmacológicos, assim como estudos que apenas mencionavam a existência de diferenças entre os sexos sem apresentar um embasamento teórico ou explicação racional que justificasse tais distinções.

3.4. Coleta e análise dos dados

A pesquisa foi realizada nas bases de dados selecionadas, resultando inicialmente em 281 artigos. Em um primeiro momento, procedeu-se à leitura dos resumos disponíveis a fim de verificar a compatibilidade temática com o foco do trabalho. Com base nessa triagem preliminar, foram excluídos os artigos claramente desalinhados com a proposta do TCC, iniciando-se, em seguida, uma segunda etapa de análise aprofundada apenas com os estudos que apresentavam potencial aderência ao foco temático. Nessa fase, foram removidos 39 artigos duplicados sendo 37 duplicados uma vez e 1 artigo duplicado duas vezes e em seguida aplicados os critérios de inclusão e exclusão de forma sistemática.

O primeiro critério considerado foi o foco temático, que resultou na exclusão de 113 artigos. Em seguida, foram excluídos outros 107 artigos que não atendiam ao recorte de mulheres entre 11 e 50 anos ou que não apresentassem especificação

de faixa etária. Após isso, foram excluídos 8 artigos por tratarem de gestantes ou puérperas, 3 artigos que envolviam pessoas trans ou interssexo, 2 com estudos em animais e 2 artigos com foco exclusivamente cirúrgico. Por fim, o critério de acesso à plataforma foi considerado, mas não precisou ser aplicado, já que todos os 7 artigos que atenderam aos critérios estavam disponíveis integralmente. Esse processo rigoroso garantiu a seleção final de artigos coerentes com os objetivos e a metodologia desta revisão integrativa. (Figura 1) (Tabela 1)

| Critério de Exclusão | Número de Artigos |
|--|--------------------------|
| Artigos duplicados | 39 |
| Incluídos após triagem (atendem aos critérios) | 7 |
| Fora do tema principal | 113 |
| Fora da faixa etária (11 a 50 anos) | 107 |
| Focados exclusivamente em gestantes ou puérperas | 8 |
| População transgênero ou intersexo | 3 |
| Estudos com modelos animais | 2 |
| Foco exclusivo em procedimentos cirúrgicos | 2 |
| Acesso ao texto completo indisponível | 0 |
| Total de artigos triados | 281 |

Tabela 1: Resumo da quantidade de artigos excluídos por categoria, considerando os artigos que atenderam todos os critérios

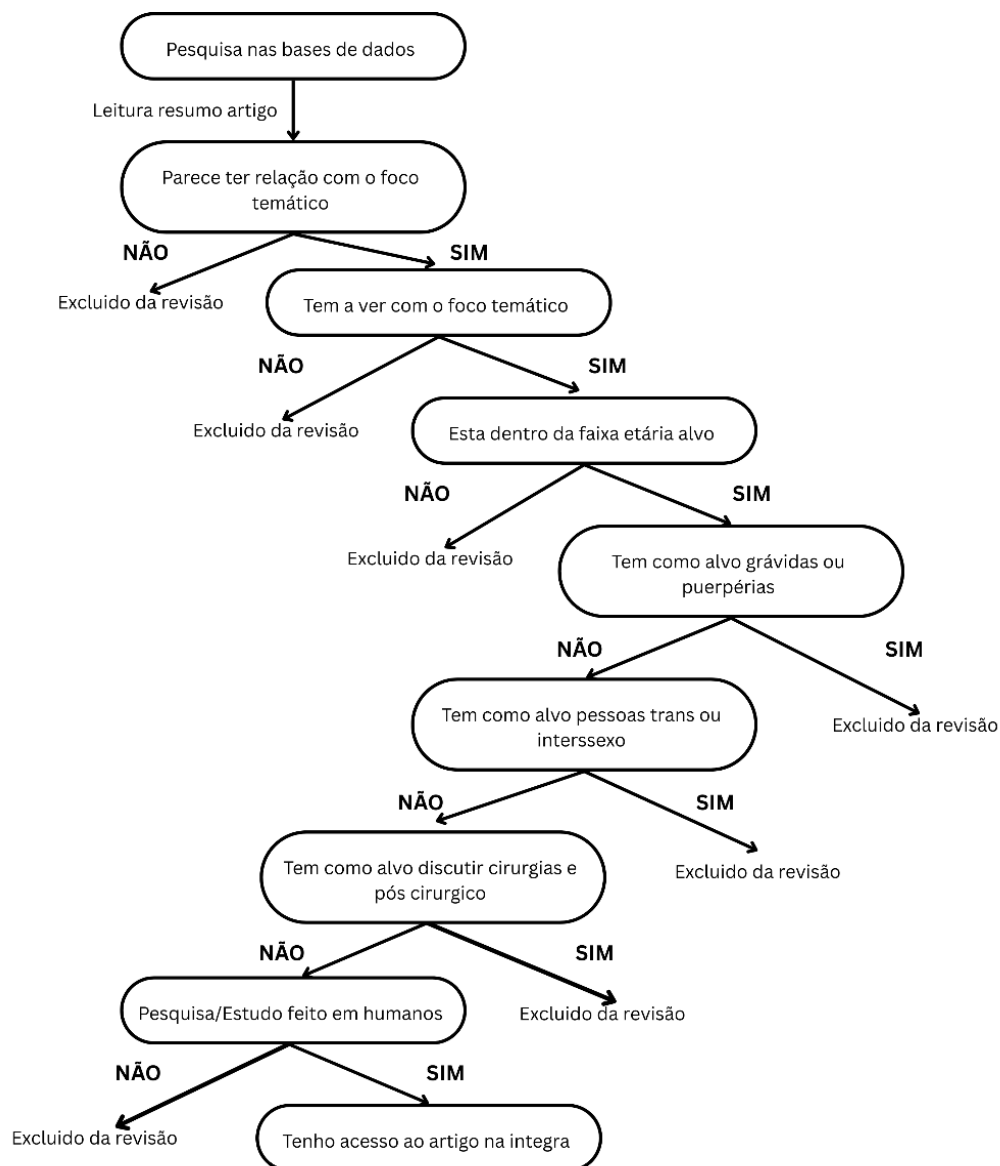


Figura 1: Fluxograma de aplicação de critérios de inclusão e exclusão

4. RESULTADOS

A presente seção apresenta os principais achados dos sete artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão estabelecidos nesta revisão integrativa. Os dados

foram extraídos de forma descritiva, considerando os objetivos, métodos, resultados e conclusões relatados em cada estudo, sem interpretação ou análise crítica nesta etapa.

4.1. Diferença entre sexos e Antipsicóticos

O artigo *Sex Differences Between Female and Male Individuals in Antipsychotic Efficacy and Adverse Effects in the Treatment of Schizophrenia* de 2024, apresenta uma análise secundária dos dados das fases 1 e 1a do estudo CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness). O objetivo principal foi investigar diferenças entre os sexos na eficácia e nos efeitos adversos de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia.

A amostra consistiu de 1.460 participantes, sendo 380 mulheres e 1.080 homens, tratados com olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona ou perfenazina. As avaliações incluíram escalas clínicas como PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), CGI (Clinical Global Impressions) e Calgary Depression Rating Scale, além de efeitos colaterais auto relatados, adesão ao tratamento, dosagem, medidas de peso e diversos parâmetros laboratoriais.

Os resultados indicaram poucas diferenças significativas entre os sexos em termos de resposta ao tratamento, adesão ou posologia dos antipsicóticos. No entanto, observou-se que mulheres relataram com maior frequência efeitos adversos como constipação (28% vs. 16%), boca seca (50% vs. 38%), galactorreia/ginecomastia (11% vs. 3%), incontinência/noctúria (16% vs. 8%) e ganho de peso autorrelatado (37% vs. 24%) (Tabela 2). Ademais no grupo tratado com risperidona, houve um aumento significativo nos níveis de prolactina entre as mulheres em comparação aos homens.

Table 8 Self-reported presence of side effects at end-of-phase by sex ($n = 1062$)

| | Female participants n (%) | Male participants n (%) | p^a | ϕ |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------|--------|
| Akathisia | 95 (34.1) | 241 (30.8) | 0.350 | 0.313 |
| Akinesia | 81 (29.0) | 204 (26.1) | 0.382 | -0.029 |
| Constipation | 77 (27.5) | 121 (15.5) | <0.001 | -0.136 |
| Dry mouth | 140 (50.0) | 299 (38.1) | <0.001 | -0.106 |
| Gynecomastia/galactorrhea | 30 (10.7) | 26 (3.3) | <0.001 | -0.146 |
| Hypersomnia | 46 (16.4) | 122 (15.6) | 0.806 | -0.010 |
| Incontinence/nocturia | 44 (15.7) | 59 (7.5) | <0.001 | -0.122 |
| Insomnia | 103 (36.9) | 244 (31.2) | 0.094 | -0.054 |
| Orthostatic faintness | 85 (28.9) | 211 (26.9) | 0.568 | -0.020 |
| Sex drive | 53 (19.0) | 163 (20.8) | 0.574 | 0.020 |
| Sexual arousal | 44 (15.8) | 162 (20.7) | 0.093 | 0.054 |
| Sexual orgasm | 40 (14.4) | 130 (16.7) | 0.419 | 0.028 |
| Sialorrhea | 46 (16.4) | 102 (13.0) | 0.187 | -0.043 |
| Skin rash | 34 (12.1) | 67 (8.5) | 0.100 | -0.054 |
| Sleepiness | 138 (49.5) | 133 (42.4) | 0.050 | -0.062 |
| Urinary hesitancy | 24 (8.6) | 79 (10.1) | 0.540 | 0.022 |
| Weight gain | 104 (37.1) | 185 (23.6) | <0.001 | -0.134 |

^a p -Values and effect sizes associated with χ^2 tests

Tabela 2: Quadro comparativo de reações adversas autorrelatadas em relação à linha de base, entre os sexos. **Presença autorrelatada de efeitos adversos no final da fase de tratamento, por sexo.** **Akathisia:** Acatisia; **Akinesia:** Acinesia; **Constipation:** Constipação; **Dry mouth:** Boca seca; **Gynecomastia/galactorrhea:** Ginecomastia/galactorreia; **Hypersomnia:** Hipersonia; **Incontinence/nocturia:** Incontinência/noctúria; **Insomnia:** Insônia; **Orthostatic faintness:** Tontura postural; **Sex drive:** Libido, **Sexual arousal:** Excitação sexual; **Sexual orgasm:** Orgasmo sexual; **Sialorrhea:** Sialorreia; **Skin rash:** Erupção cutânea; **Sleepiness:** Sonolência; **Urinary hesitancy:** Hesitação urinária; **Weight gain:** Ganho de peso; **Female participants:** participantes do sexo feminino; **Male participants:** participantes do sexo masculino. **Nota:** p -valores referem-se ao teste do qui-quadrado (χ^2). ϕ (phi) indica o tamanho do efeito. Adaptado de GALBALLY, M. et al. Sex Differences Between Female and Male Individuals in Antipsychotic Efficacy and Adverse Effects in the Treatment of Schizophrenia. CNS Drugs, v. 38, n. 7, p. 559–570, 7 maio 2024.

O artigo ainda citou uma análise secundária de um ensaio clínico recente, que identificou diferenças sexuais nas reações adversas à amisulprida: mulheres apresentaram níveis mais altos de prolactina e maior aumento de IMC em comparação aos homens. Além disso, mulheres tiveram níveis séricos corrigidos pela dose 72% mais altos do que os homens para a amisulprida ($p = 0,019$). (HOEKSTRA et al., 2021)

Por fim, o artigo discutiu como a pesquisa não se aprofundou nos dados que poderiam explicar eventuais diferenças farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre os sexos que explicariam os achados relacionados ao uso de risperidona.

4.2. Diferenças entre os sexos e a Depressão

4.2.1. Análise preditiva do uso de antidepressivos

O artigo *Prevalence of major depressive disorder in 51,658 otherwise healthy adult Danes: Sex differences in symptomatology and prediction of future anti-depressive medication* de 2022 investigou a prevalência do transtorno depressivo maior (TDM) em uma amostra de adultos saudáveis e não diagnosticados previamente, analisando diferenças sintomatológicas entre os sexos e a capacidade preditiva de certos sintomas para o uso futuro de medicação antidepressiva.

Utilizando o *Major Depression Inventory* baseado na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), os pesquisadores avaliaram 51.658 doadores de sangue. A análise revelou que 1,15% dos participantes atendiam aos critérios para TDM.

Em termos de diferenças entre os sexos, as mulheres relataram com mais frequência aumento do apetite, falta de energia e problemas de concentração, enquanto os homens relataram mais frequentemente a sensação de que a vida não vale a pena ser vivida. (Tabela 3)

Na coorte total, a presença de TDM estava significativamente associada a um risco aumentado de prescrição futura de medicação antidepressiva, com o risco aumentando proporcionalmente à gravidade do TDM. Especificamente, a sensação de que a vida não vale a pena ser vivida foi o sintoma mais preditivo para o uso futuro de antidepressivos em mulheres, enquanto dificuldades para dormir foram o sintoma mais preditivo em homens.

No entanto, ao considerar apenas os indivíduos que já apresentavam TDM no início do estudo, observou-se que, entre as mulheres, os seguintes sintomas aumentaram significativamente o risco de uso posterior de antidepressivos: tristeza

(HR = 1,86; IC 95%: 1,12–3,07; $p = 0,016$); culpa (HR = 2,37; IC 95%: 1,24–4,53; $p = 0,009$) e sentir que a vida não vale a pena (HR = 2,55; IC 95%: 1,52–4,29; $p < 0,001$).

Table 3. Mean score in participants with ICD-10 depression (N=596).

| Item | Symptom | ICD-10 depression | | P value [‡] |
|----------------|----------------------------|--|------------------|----------------------|
| | | Mean score, median (IQR [†]) | | |
| | | Men (n=216) | Women (n=380) | |
| 1 [§] | Sadness | 3.28, 3 (3;4) | 3.29, 4 (2;4) | 0.77 |
| 2 [§] | Lack of interest | 3.98, 4 (4;4) | 3.92, 4 (4;4) | 0.36 |
| 3 [§] | Lacking energy | 3.98, 4 (4;4) | 4.16, 4 (4;4) | <0.01 |
| 4 | Low self-esteem | 3.17, 4 (3;4) | 3.26, 4 (3;4) | 0.20 |
| 5 | Guilt | 2.91, 3 (2;4) | 3.08, 4 (2;4) | 0.09 |
| 6 | Life not worth living | 1.34, 1 (0;2) | 1.07, 1 (0;1) | 0.03 |
| 7 | Difficulties concentrating | 1.97, 2 (1;3) | 2.32, 3 (1;4) | <0.01 |
| 8a | Restless | 2.42, 3 (1;4) | 2.30, 2 (1;4) | 0.41 |
| 8b | More quiet | 2.88, 3 (2;4) | 2.93, 3 (2,4) | 0.66 |
| 9 | Trouble sleeping | 2.50, 3 (1;4) | 2.51, 3 (1;4) | 0.95 |
| 10a | Decreased appetite | 1.46, 1 (0;3) | 1.42, 1 (0;3) | 0.85 |
| 10b | Increased appetite | 1.08, 0 (0;2) | 1.79, 1 (0;3) | <0.001 |

Tabela 2: Tabela com sintomas mais frequentes relatados pelos participantes. **Pontuação média dos sintomas em participantes com depressão segundo o CID-10, por sexo.** **Sadness:** Tristeza; **Lack of interest:** Falta de interesse; **Lacking energy:** Falta de energia; **Low self-esteem:** Baixa autoestima; **Guilt:** Culpa; **Life not worth living:** Sentimento de que a vida não vale a pena; **Difficulties concentrating:** Dificuldade de concentração; **Restless:** Inquietação; **More quiet:** Mais quieto(a); **Trouble sleeping:** Dificuldade para dormir; **Decreased appetite:** Apetite reduzido; **Increased appetite:** Aumento do apetite. **Men:** Homem; **Women:** Mulher; **Symptom:** sintoma. **Nota:** valores de p referem-se ao teste estatístico de comparação entre medianas (teste de Mann-Whitney). [†] IQR = Intervalo interquartil. [‡] Os valores de p para diferenças estatisticamente significativas entre os sexos foram calculados usando o teste de Mann-Whitney U, pois os dados estavam assimétricos à direita e, portanto, não apresentavam distribuição normal. [§] Sintomas

centrais. Adaptado de MIKKELSEN, C. et al. Prevalence of major depressive disorder in 51,658 otherwise healthy adult Danes: Sex differences in symptomatology and prediction of future anti-depressive medication. *Psychiatry Research*, v. 318, p. 114944, dez. 2022.

Além disso, o artigo destaca que, além de o TDM ser duas vezes mais comum em mulheres do que em homens, (KUEHNER et al., 2017) os quadros com sintomas atípicos também são mais frequentes entre as mulheres, especialmente aqueles com características neurovegetativas, como aumento do apetite e hipersonia. (BLANCO et al., 2012)

Por fim, é citado um estudo recente que avaliou possíveis diferenças clínicas e bioquímicas entre pacientes com TDM e os resultados sugerem que as mulheres são mais propensas a disfunções metabólicas, indicadas por níveis mais altos de colesterol e mais baixos de ácido úrico (Ceresa et al., 2022).

4.2.2. Análise de estruturas de redes de sintomas depressivos

4.2.2.1 Metodologia

O artigo *How do men and women differ in their depressive symptomatology? A gendered network analysis of depressive symptoms in a French population-based cohort* de 2024, investiga as diferenças de sexo na manifestação dos sintomas depressivos utilizando uma abordagem de análise de redes sintomáticas em uma amostra populacional. O estudo teve como principal objetivo descrever e comparar as estruturas de redes de sintomas depressivos entre sexo feminino e masculino. Além disso, buscou examinar como esses sintomas se conectam com diagnósticos clínicos.

Utilizando dados de mais de 200.000 participantes, os pesquisadores aplicaram a escala CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) para avaliar os sintomas depressivos. A análise de redes permitiu identificar a centralidade e as interconexões entre os sintomas, comparando-as entre os sexos.

Os pesquisadores usaram uma metodologia de análise de sintomas conhecida como redes psicométricas, essa abordagem considera os transtornos mentais como sistemas dinâmicos complexos de sintomas interativos. Assim, se um sintoma se torna ativo em uma rede, ele provavelmente ativará outros, e vice-versa (Cramer, 2016). Ou seja, os sintomas interagem entre si, como se fosse um efeito dominó, por exemplo a insônia pode causar cansaço, que pode levar à dificuldade de concentração, que por sua vez aumenta a sensação de incapacidade e assim por diante.

4.2.2.2. Resultados

As mulheres relataram diagnóstico de depressão clínica com mais frequência que os homens (20% vs. 11%) e obtiveram pontuações mais altas no CES-D. Também relataram sintomas depressivos com maior frequência, embora a rede sintomática masculina tenha se mostrado ligeiramente mais densa.

Alguns sintomas apresentaram diferentes graus de influência conforme o sexo. Entre os homens, “Sentiu que a vida era um fracasso” foi um dos mais centrais, enquanto nas mulheres destacou-se “Não conseguia iniciar as atividades”. “Crises de choro” teve maior relevância entre elas, aparecendo entre os dez sintomas mais influentes.

As conexões entre sintomas também variaram. (Figura 2) Entre as mulheres, houve forte associação entre sintomas como “crises de choro”, “sono agitado” e “sentiu-se triste”. Nos homens, destacaram-se pares como “não conseguia se livrar da tristeza” e “sentiu-se deprimido”, além de “falou menos” e “sentiu-se triste”.

Essas diferenças sugerem que, embora existam sintomas comuns, a forma como eles se articulam varia conforme o sexo. Isso tem implicações práticas: por exemplo, o sintoma “vida como fracasso” se mostrou ponto de ligação entre aspectos emocionais positivos e negativos entre os homens, enquanto “não conseguir começar as coisas” conectou sintomas somáticos e afetivos nas mulheres — sendo, portanto, relevante para intervenções terapêuticas específicas.

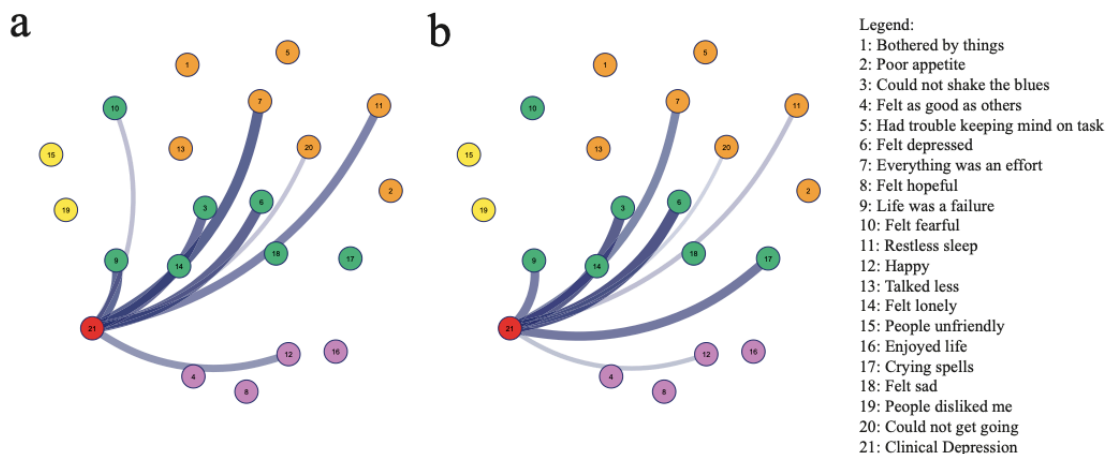


Figura 2: Conexões entre os sintomas depressivos e a Depressão Clínica como fator externo (nó 21).

Painel 'a': mulheres (n=108.391), Painel 'b': homens (n=93.561). 1: Incomodado por coisas; 2: Pouco apetite; 3: Não conseguia se livrar da tristeza; 4: Sentiu-se tão bem quanto os outros; 5: Teve dificuldade para manter o foco; 6: Sentiu-se deprimido; 7: Tudo foi um esforço; 8: Sentiu esperança; 9: Sentiu que a vida era um fracasso; 10: Sentiu medo; 11: Sono agitado; 12: Sentiu-se feliz; 13: Falou menos; 14: Sentiu-se solitário(a); 15: As pessoas foram hostis; 16: Gostou da vida; 17: Crises de choro; 18: Sentiu-se triste; 19: As pessoas não gostaram de mim; 20: Não conseguia começar as coisas; 21: Depressão clínica. As larguras das arestas foram ajustadas proporcionalmente ao maior valor absoluto de peso das conexões, a fim de facilitar comparações entre os sexos. As arestas foram curvadas para evitar sobreposição. Os itens foram coloridos conforme suas dimensões (fatores); Verde: afeto depressivo, Roxo: afeto positivo; Laranja: somático; Amarelo: interpessoal. Adaptado de ALCALDE, E. et al. How do men and women differ in their depressive symptomatology? A gendered network analysis of depressive symptoms in a French population-based cohort. *Journal of Affective Disorders*, v. 353, p. 1–10, maio 2024.

4.3. Diferenças entre sexos e uso de opioides

4.3.1. Análise de dor crônica não oncológica (CNCP) e o transtorno por uso de opioides (OUD)

O artigo *Sex-Differences in Pain and Opioid Use Disorder Management: A Cross-Sectional Real-World Study* de 2022, teve como objetivo explorar possíveis diferenças entre os sexos em pacientes ambulatoriais com CNCP que utilizavam opioides prescritos a longo prazo, focando na prevalência de OUD e nas características clínicas e farmacológicas associadas. Trata-se de um estudo

observacional e transversal que analisou 806 pacientes em uso prolongado de opioides, dos quais 137 foram diagnosticados com OUD e 669 serviram como grupo controle.

O estudo demonstrou que as mulheres são mais vulneráveis ao desenvolvimento e à manutenção de dores musculoesqueléticas do que os homens, além de receberem mais prescrições de opioides para usos não médicos, frequentemente associadas a maior sofrimento emocional.

As mulheres relataram mais eventos adversos, com mediana de 6 por paciente entre aquelas com OUD. No grupo controle feminino, as RAMs foram maiores do que nos homens (18% vs. 12%). Já entre os homens com OUD, mesmo com mediana de apenas 3 Eventos adversos (EAs) por paciente, as Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) dobraram em relação ao grupo controle (24% vs. 12%; OR 2,40).

Entre os sintomas, destacam-se entre as mulheres com OUD: tontura (43% vs. 20%), edema (17% vs. 0%) e nervosismo (52% vs. 27%). Também apresentaram mais distúrbios do sono que o grupo controle (52% vs. 35%; OR 2,00). Nos homens, foram mais frequentes vômitos (20% vs. 4%; OR 5,58) e coceira (33% vs. 15%; OR 2,77). No grupo controle, as mulheres também relataram mais vômitos (9% vs. 4%), alterações de peso (36% vs. 19%), pele seca (38% vs. 24%), depressão (35% vs. 23%) e perda de apetite (28% vs. 16%). A única RAM mais prevalente nos homens foi a disfunção sexual (25% vs. 17%).

O estudo apontou ainda que a maior diversidade de tratamentos entre as mulheres pode estar relacionada à normalização das queixas de dor, o que favorece atrasos no diagnóstico. Por outro lado, mesmo com menos EAs relatados, os homens com OUD apresentaram as maiores taxas de notificações de RAMs, evidenciando diferenças de sexo relevantes na resposta aos opioides e no padrão de prescrição e acompanhamento clínico.

4.3.2. Análise de overdose por uso de opioide

O artigo *Drug Overdose: Differing Risk Models for Women and Men among Opioid Users with Non-Cancer Pain* de 2016 investigou como os fatores de risco para overdose por opioides diferem entre mulheres e homens com dor crônica não relacionada ao câncer. O estudo analisou uma coorte de 206.869 indivíduos com cobertura por planos de saúde privados nos Estados Unidos, todos com ao menos duas prescrições de opióides. A partir de variáveis clínicas e demográficas coletadas nos primeiros seis meses após o início do tratamento, foram desenvolvidos modelos preditivos distintos para cada sexo.

Historicamente, as mulheres têm maior probabilidade de receber opióides e de utilizá-los por períodos mais longos. Por outro lado, os homens são mais propensos a evoluir para regimes com doses elevadas e apresentam o dobro do risco de morte relacionada ao uso de opióides.

Na amostra analisada, a incidência de overdose foi maior entre as mulheres (0,76%) do que entre os homens (0,56%), mesmo com os homens utilizando doses médias e acumuladas mais altas de morfina equivalente. Entre as mulheres, o risco de overdose foi particularmente elevado em casos com idade acima de 35 anos, diagnóstico de dor musculoesquelética ou lombar, histórico de uso de substâncias, dose média de 20 a 99 mg por dia, total acumulado superior a 190 mg nos seis primeiros meses, e uso concomitante de medicamentos sedativos. Em contrapartida, os homens tiveram 68% mais chance de serem submetidos a regimes com doses elevadas de opióides (>100 mg/dia). Dados do NHANES (2010–2012) reforçam esse contraste, mostrando que 7,2% das mulheres e 6,3% dos homens receberam prescrições de opioides, evidenciando padrões distintos de prescrição.

Diferenças também foram observadas quanto ao uso de psicotrópicos. O uso de antidepressivos por 1 a 60 dias elevou significativamente o risco apenas entre os homens, sem efeito para períodos mais longos. O uso de benzodiazepínicos por até 30 dias aumentou o risco de overdose quase três vezes entre os homens,

enquanto o impacto entre as mulheres foi mais discreto. Já o hipnótico zolpidem foi um fator de risco significativo exclusivamente para mulheres, especialmente com uso superior a 90 dias — achado compatível com dados que apontam maior envolvimento desse fármaco em mortes medicamentosas entre o público feminino.

Embora os modelos preditivos tenham utilizado variáveis semelhantes para homens e mulheres, o modelo específico para o sexo feminino apresentou desempenho superior ao aplicado às mulheres pelo modelo masculino, reforçando a necessidade de estratégias de avaliação e prevenção baseadas em sexo.

4.4. Diferenças entre sexos e a segurança hepática

4.4.1. Metodologia

O artigo *Sex Differences in Liver Toxicity—Do Female and Male Human Primary Hepatocytes React Differently to Toxicants In Vitro?* de 2015, investigou se hepatócitos humanos primários de homens e mulheres respondem de maneira diferente a substâncias hepatotóxicas em ambiente de laboratório. O objetivo era investigar diferenças sexuais na resposta celular, com foco especial na maior incidência de falência hepática aguda induzida por medicamentos em mulheres, que representa 74% dos casos nos Estados Unidos e possui taxa de letalidade próxima de 80%.

Os pesquisadores utilizaram hepatócitos primários humanos de 36 doadores: 12 homens, 12 mulheres pré-menopáusicas e 12 mulheres pós-menopáusicas. As células foram expostas a diferentes concentrações de seis fármacos: diclofenaco, clorpromazina, verapamil, paracetamol (acetaminofeno), omeprazol, todos com conhecido potencial hepatotóxico, e cafeína, utilizada como controle negativo por sua ausência de toxicidade hepática.

4.4.2. Diferenças sexuais na toxicidade hepática

Os resultados demonstraram que os hepatócitos femininos apresentaram maior sensibilidade a diversos fármacos, especialmente diclofenaco, clorpromazina e

verapamil. Em todos esses casos, observou-se redução mais acentuada na viabilidade celular, disfunção mitocondrial e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), indicando estresse oxidativo mais intenso. A toxicidade foi dose-dependente, sugerindo uma maior vulnerabilidade celular das mulheres à exposição prolongada ou intensa a esses compostos.

No caso do diclofenaco, a toxicidade foi atribuída à disfunção mitocondrial e ao estresse oxidativo que culminam em apoptose celular. A metabolização desse fármaco pela enzima CYP2C9 resulta em metabólitos reativos que agravam o risco de lesão hepática. Além disso, o estresse do retículo endoplasmático - espécies reativas de oxigênio (ER) - foi mais proeminente nas células femininas, sugerindo que, mesmo em mecanismos distintos, a resposta adversa é mais acentuada neste grupo.

A clorpromazina, antipsicótico associado à colestase e lesões hepáticas idiossincráticas, também causou maior toxicidade em hepatócitos femininos, com forte comprometimento da integridade mitocondrial e aumento de ROS.

Da mesma forma, o verapamil, um bloqueador de canais de cálcio geralmente considerado de baixa hepatotoxicidade, demonstrou efeitos adversos mais severos em células femininas, especialmente quando expostas por períodos prolongados. Inicialmente, os hepatócitos masculinos chegaram a apresentar maior produção de ROS após 30 minutos, mas as células femininas exibiram maior dano mitocondrial com a continuidade da exposição, sugerindo que os hepatócitos masculinos poderiam ativar mecanismos compensatórios de defesa.

Por outro lado, omeprazol e paracetamol não apresentaram diferenças relevantes entre os sexos. No caso do paracetamol, apesar de ser uma das principais causas de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, a resposta in vitro foi semelhante entre células masculinas e femininas, tanto em termos de viabilidade quanto nos indicadores de estresse celular, como produção de ROS e alterações

mitocondriais. O omeprazol também gerou baixa toxicidade global, sem diferenças marcantes entre os grupos (Figura 3)

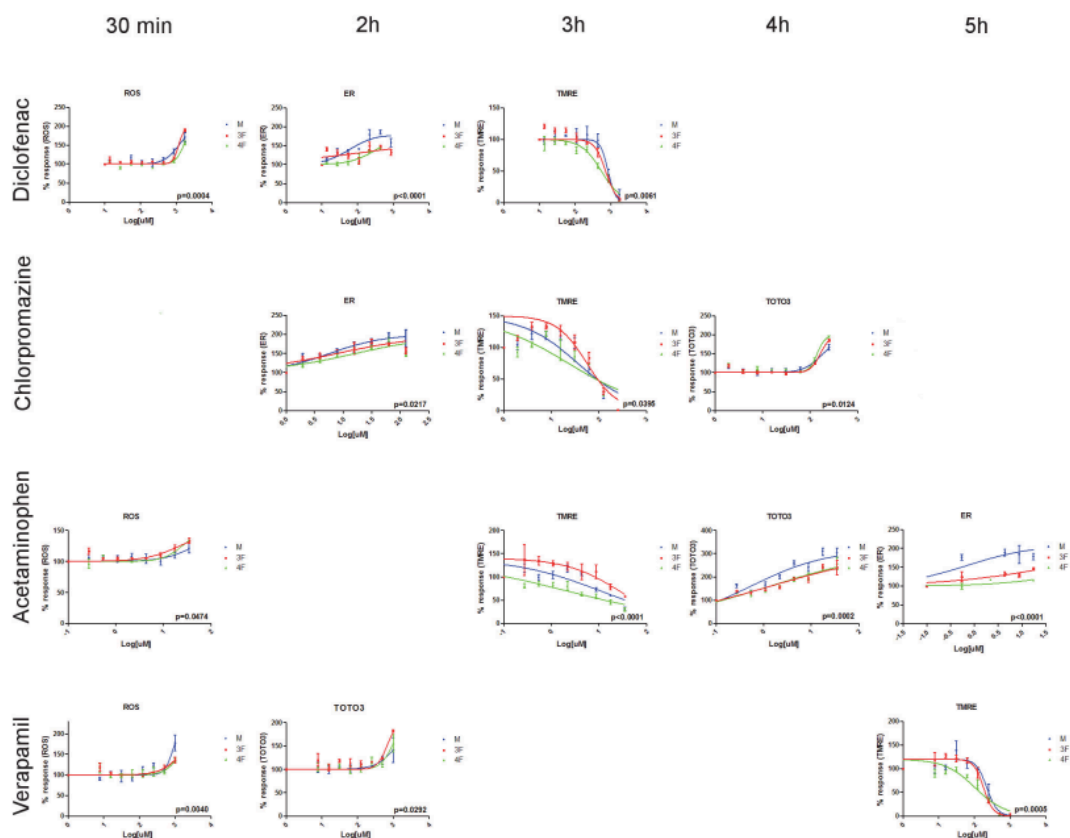


Figura 3: Curvas de resposta à dose de citotoxicidade. Diclofenac: diclofenaco; **Chlorpromazine:** clorpromazina; **Acetaminophen:** paracetamol; **Verapamil:** verapamil; **ROS:** Espécies Reativas de Oxigênio (Reactive Oxygen Species); **ER:** Retículo Endoplasmático (Endoplasmic Reticulum); **TMRE:** Indicador de Potencial Mitochondrial (Tetrametilrodamina Éster); **TOTO3:** Permeabilidade da Membrana Plasmática (corante indicativo de morte celular). **M:** hepatócitos masculinos; **3F:** mulheres em idade reprodutiva; **4F:** mulheres pós-menopausa. **Nota:** P-valores indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Foram utilizadas 5.000 células de hepatócitos humanos primários agrupadas de 12 doadores do sexo masculino (M), 12 doadoras mulheres pré-menopáusicas (3F) ou 12 doadoras mulheres pós-menopáusicas (4F), cultivadas em placas de 96 poços e expostas a 8 concentrações seriadas de Diclofenaco (de 13,6 a 1750 μM), Clorpromazina (de 1,9 a 250 μM), Acetaminofeno (de 0,3 a 35 μM) e Verapamil (de 7,8 a 1000 μM). A formação de espécies reativas de oxigênio (ROS, usando corante DHE), o estado do retículo endoplasmático (com corante ER tracker red), o dano mitocondrial (com corante TMRE) e a permeabilidade da membrana plasmática (com corante TOTO3) foram avaliados em diferentes momentos (30 min, 2h, 3h, 4h, 5h), utilizando a plataforma Cellomics ArrayScan VTI e a aplicação Target Activation Bioapplication v.4. As curvas de dose-resposta representativas são mostradas para os fármacos que apresentaram valor de $p < 0,05$ (comparação entre M vs 3F vs 4F) na Tabela 3 (Diclofenaco, Clorpromazina, Acetaminofeno e Verapamil). Foram realizados três experimentos replicados e os resultados foram representados utilizando o GraphPad

4.4.3. Mecanismos celulares envolvidos

De maneira geral, os hepatócitos femininos apresentaram maior geração de ROS em resposta a alguns medicamentos, como diclofenaco e paracetamol, o que sugere uma maior suscetibilidade ao dano oxidativo. O comprometimento mitocondrial, evidenciado por alterações funcionais e estruturais, também foi mais intenso nas células femininas. Como a mitocôndria é o principal centro de energia da célula, sua disfunção está diretamente associada à morte celular programada (apoptose), especialmente nas exposições ao diclofenaco e ao verapamil.

O estresse do retículo endoplasmático (ER) também foi mais acentuado em hepatócitos femininos, embora essa alteração nem sempre esteja diretamente associada à morfologia do órgão. A expansão do ER pode representar um mecanismo adaptativo celular frente ao acúmulo de proteínas mal dobradas, como forma de atenuar o estresse. A síntese de novas membranas diluiu essas proteínas e aumentou a capacidade de dobramento, o que pode explicar a ausência de correlação direta com a toxicidade mitocondrial observada.

4.5. Diferenças Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas entre os sexos

4.5.1. Metodologia

O artigo *Harnessing Clinical Trial and Real-World Data Towards an Understanding of Sex Effects on Drug Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy* de 2022, aborda as diferenças entre os sexos na resposta a medicamentos, destacando a importância de considerar essas variabilidades na farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD) e eficácia dos fármacos.

Foram avaliados 38 medicamentos no total. Considerou-se que um fármaco apresentava diferença significativa na farmacocinética entre os sexos quando a

razão entre mulheres e homens para um dado parâmetro era superior a 50% e o valor de p era inferior a 0,05, após ajuste pelo peso corporal. Quando o intervalo de confiança (IC) de 90% da razão entre os sexos caía dentro da faixa de bioequivalência (0,80–1,25), a diferença era considerada não clinicamente relevante. Já para reações adversas a medicamentos (RAM), diferenças clinicamente significativas foram atribuídas a razões superiores a 1,25 ou inferiores a 0,80.

4.5.2. Resultados

Entre os medicamentos oncológicos, doxorrubicina e tamoxifeno apresentaram discrepâncias superiores a 50% em ao menos um parâmetro farmacocinético. A eficácia desses fármacos depende do metabolismo de seus metabólitos ativos, doxorrubicinol e endoxifeno, respectivamente. Evidências sugerem que mulheres eliminam a doxorrubicina de forma mais lenta, enquanto homens apresentam maior depuração, o que resulta em maior formação do metabólito ativo neste grupo. A maior expressão hepática da P-glicoproteína (P-gp) nos homens pode contribuir para essa diferença, sendo essa expressão modulada por hormônios sexuais.

Entre os fármacos não oncológicos, o saquinavir demonstrou maior biodisponibilidade nas mulheres, evidenciada por concentrações mínimas (Cmin) e área sob a curva (AUC) mais elevadas. Esse perfil pode ser explicado por uma combinação de fatores: maior atividade da enzima CYP3A4, menor expressão da P-gp e níveis reduzidos de glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) nas mulheres, condições que favorecem a absorção e aumentam o risco de efeitos adversos.

O alosetron também apresentou diferenças relevantes, com valores de AUC e concentração máxima (Cmax) praticamente dobrados nas mulheres. Essa maior exposição parece estar relacionada à menor atividade da P-gp, o que aumenta a absorção e reduz a eliminação do medicamento, o que, por sua vez, eleva o risco de eventos adversos graves, como isquemia intestinal.

No caso do zolpidem, a eliminação do fármaco é mais lenta em mulheres, resultando em níveis plasmáticos mais altos e maior duração dos efeitos sedativos e cognitivos. Essa diferença levou o FDA a recomendar, especificamente para mulheres, uma dose inicial menor do medicamento.

A metilprednisolona também apresentou maior exposição sistêmica nas mulheres. Esse perfil pode ser atribuído à ação da CYP3A4, modulada por hormônios sexuais, e às diferenças na composição corporal, fatores que juntos aumentam a suscetibilidade a efeitos adversos nesse grupo.

Para a pravastatina, os dados indicam maior concentração plasmática em mulheres, possivelmente em decorrência da menor depuração e alterações na atividade do transportador hepático OATP1B1. Esse quadro pode favorecer efeitos colaterais como mialgia e toxicidade hepática.

Em relação à cefradina, embora mulheres tenham apresentado concentrações mais altas, essas diferenças parecem não ter impacto clínico significativo, já que os valores permaneceram dentro dos limites de bioequivalência. A variação observada pode estar associada a uma menor taxa de filtração glomerular neste grupo.

O eltanolone, por sua vez, mostrou maior absorção e exposição sistêmica em mulheres, algo que pode ser influenciado por maior percentual de gordura corporal e diferenças no metabolismo hepático. Esses fatores ajudam a explicar por que mulheres tendem a ser mais sensíveis aos seus efeitos sedativos.

A heparina também apresentou um padrão distinto: mulheres mostraram menor depuração e maior exposição ao fármaco, o que implica risco aumentado de sangramentos. A composição corporal e a função hepática são prováveis determinantes dessa diferença, sugerindo a necessidade de ajustes de dose mais individualizados.

No caso da linezolida, a depuração foi menor em mulheres, resultando em níveis plasmáticos mais elevados e maior propensão à toxicidade hematológica, como

trombocitopenia. Essas diferenças podem ser influenciadas por fatores como peso, composição corporal e função renal.

No total, o estudo identificou 25 medicamentos com variação sexual igual ou superior a 50% na PK, abrangendo tanto agentes oncológicos quanto não oncológicos. Apesar dessas evidências, apenas o zolpidem possui atualmente uma diretriz regulatória que exige ajuste de dose com base no sexo.

5. DISCUSSÃO

A presente discussão tem como objetivo integrar e contrastar os achados dos sete artigos selecionados, organizando-os em três categorias temáticas: farmacocinética e fisiopatologia; sintomatologia e diagnóstico; e reações adversas e bulas. As evidências analisadas permitem refletir criticamente sobre como as diferenças entre os sexos afetam a resposta aos medicamentos, o risco de eventos adversos e a precisão diagnóstica, com importantes implicações clínicas.

5.1. Farmacocinética e fisiopatologia

As diferenças farmacocinéticas entre homens e mulheres têm sido amplamente documentadas. O estudo de Chan et al. (2022) identificou que, dos 38 medicamentos avaliados, 25 apresentaram variações iguais ou superiores a 50% em pelo menos um parâmetro farmacocinético entre os sexos. Fármacos como saquinavir, alosetron, zolpidem e doxorubicina exemplificam esse fenômeno, sendo que fatores como a expressão enzimática, o volume de distribuição e a composição corporal explicam a maior exposição sistêmica observada em mulheres. Essa diferença está relacionada a características fisiológicas femininas, como menor atividade da proteína P-glicoproteína (P-gp), maior atividade da enzima CYP3A4, maior porcentagem de gordura corporal e níveis reduzidos de glicoproteína ácida alfa-1. Esses fatores, em conjunto, resultam em eliminação

mais lenta, maior biodisponibilidade, concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) mais elevadas e aumento da área sob a curva (AUC).

O estudo *in vitro* de Smit et al. (2015) reforça esses achados ao demonstrar que hepatócitos de mulheres apresentaram maior suscetibilidade a estresse oxidativo, dano mitocondrial e disfunção do retículo endoplasmático em resposta à exposição a medicamentos como diclofenaco e verapamil. Essa vulnerabilidade pode estar associada a uma menor capacidade de neutralização de espécies reativas de oxigênio, bem como à influência dos hormônios sexuais na regulação da expressão de enzimas metabolizadoras e transportadores hepáticos.

As evidências trazidas pelo estudo sobre antipsicóticos de Galbally et al. (2024) mostraram que mulheres tratadas com amisulprida e risperidona apresentaram níveis significativamente mais altos de prolactina e maior ganho de peso, sugerindo maior sensibilidade à dose ou metabolismo mais lento. A amisulprida apresentou concentrações séricas corrigidas por dose 72% mais elevadas em mulheres, reforçando a hipótese de maior exposição sistêmica neste grupo. Embora o estudo reconheça não ter investigado os mecanismos farmacocinéticos subjacentes de forma detalhada, os achados confirmam que a fisiologia feminina pode influenciar significativamente a resposta terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos.

Complementarmente, mulheres são mais propensas a disfunções metabólicas, apresentando níveis mais elevados de biomarcadores inflamatórios, como colesterol alto e ácido úrico reduzido — o que também pode afetar a segurança e eficácia dos tratamentos farmacológicos (Galbally et al. 2024).

Esses fatores têm implicações clínicas relevantes para a saúde da mulher. Em conjunto, eles contribuem para uma maior exposição sistêmica aos medicamentos, o que pode resultar em aumento do risco de reações adversas, mesmo com doses consideradas seguras em homens. A eliminação mais lenta favorece o acúmulo do fármaco no organismo, especialmente em tratamentos de uso contínuo, elevando a probabilidade de toxicidade. Já maior biodisponibilidade e os picos de

concentração mais altos podem intensificar tanto os efeitos terapêuticos quanto os efeitos colaterais, exigindo, portanto, ajustes de dose individualizados.

5.2. Sintomatologia e diagnóstico

Os estudos sobre depressão conduzidos por Mikkelsen et al. (2022) e Alcalde et al. (2024) revelaram padrões distintos na manifestação dos sintomas entre os sexos. Ambos demonstraram que as mulheres tendem a relatar com mais frequência sintomas com forte componente somático ou emocional internalizado, como tristeza, apatia, hipersonia, crises de choro e falta de energia. Já os homens apresentaram maior prevalência de sintomas associados ao desespero e à percepção de fracasso pessoal, como "sentir que a vida não vale a pena" ou "sentir que a vida foi um fracasso". Além das diferenças na frequência, a estrutura das redes sintomáticas também variou: entre as mulheres, o sintoma "não conseguir começar as coisas" ocupou posição central, enquanto entre os homens, o nó mais relevante foi "vida como fracasso", refletindo formas distintas de organizar e expressar o sofrimento psíquico.

Essas diferenças têm implicações importantes na prática clínica, especialmente no processo diagnóstico. O estudo de Alcalde et al. sugere que certos sintomas, como "crises de choro", tendem a ser mais valorizados pelos profissionais de saúde quando relatados por homens, possivelmente por causa das normas tradicionais de masculinidade e funcionarem como um sinal de alerta para depressão. Em contraste, quando esses mesmos sintomas são relatados por mulheres, onde são mais comuns, podem ser subestimados ou interpretados como características esperadas, revelando um viés de gênero na escuta clínica. Esse viés pode contribuir, inclusive, para a diferença observada nas taxas de diagnóstico: as mulheres são mais frequentemente diagnosticadas com depressão do que os homens (20% *versus* 11%), o que pode refletir tanto maior prevalência quanto desigualdades na forma como os sintomas são percebidos e avaliados.

Além da saúde mental, essas desigualdades de percepção e resposta clínica também se manifestam em outras condições, como a dor crônica. As mulheres

relatam mais episódios de dor e recebem mais prescrições de opioides, além de utilizá-los por períodos mais longos, inclusive em contextos de uso não médico. Isso as torna mais vulneráveis a efeitos adversos e ao risco de dependência. A normalização social da dor feminina e a tendência de subvalorização de suas queixas clínicas contribuem para atrasos no diagnóstico e no tratamento adequado, evidenciando um padrão de viés de gênero que atravessa diferentes especialidades médicas e reforça a necessidade de abordagens mais sensíveis às especificidades sexuais e de gênero.

Por fim, esperava-se encontrar mais referências às diferenças entre os sexos na fisiopatologia das doenças, especialmente no sentido de explicar as variações na sintomatologia entre homens e mulheres. No entanto, esse aspecto mostrou-se pouco abordado nos estudos analisados, revelando uma lacuna importante na literatura.

5.3. Reações adversas e bula

A categoria de reações adversas apresentou consistência entre os estudos analisados: em praticamente todos os contextos terapêuticos investigados, as mulheres relataram mais eventos adversos do que os homens, mesmo quando expostas a doses equivalentes ou inferiores. Essa tendência foi observada tanto no uso de antipsicóticos quanto no manejo da dor com opioides. No estudo de Galbally et al., por exemplo, mulheres em tratamento com amisulprida e risperidona relataram taxas mais elevadas de efeitos adversos como ganho de peso, galactorreia, constipação e boca seca. De forma semelhante, Escorial et al. observaram maior incidência de tontura, nervosismo, edema e distúrbios do sono em mulheres com dor crônica em uso prolongado de opioides.

Embora homens tenham registrado menor número de queixas de efeitos adversos, foram eles que apresentaram mais notificações formais de reações adversas medicamentosas no estudo de Escorial, sugerindo um possível viés de gênero na forma como risco e sintomas são percebidos, comunicados e validados

cl clinicamente. Esse padr3o pode contribuir para a subestimaç3o da carga adversa vivida pelas mulheres.

As diferenç3as na taxa de reaç3es adversas podem ser parcialmente explicadas por fatores fisiol3gicos e metab3licos. Mulheres t3m, em m3dia, menor atividade da P-glicoproteína (P-gp), maior express3o da enzima CYP3A4, maior percentual de gordura corporal e menores n3veis de glicoproteína ácida alfa-1, como abordado no t3pico 5.1, característic3as que potencializam tanto os efeitos terapêuticos quanto os efeitos colaterais.

Outro fator crítico é a hist3rica sub-representaç3o de mulheres em ensaios clínicos. Durante d3cadas, os testes de seguranç3a e eficácia de medicamentos foram conduzidos majoritariamente em homens, o que resultou em diretrizes clínicas baseadas em um padr3o masculino de resposta farmacol3gica. Essa lacuna é evidenciada no estudo de Chan et al., que mostrou que, apesar das evidências robustas de maior exposiç3o e risco para mulheres, apenas o zolpidem possui atualmente uma recomendaç3o formal de ajuste de dose por sexo em sua bula. Isso revela n3o apenas uma defasagem na incorporaç3o do sexo como variável clínica relevante, mas também um problema regulat3rio que compromete a seguranç3a terapêutica da populaç3o feminina.

Adicionalmente, mulheres demonstraram maior risco acumulado de overdose em análises de longo prazo, mesmo com doses médias de opioides inferiores às dos homens. Esse risco foi particularmente elevado entre usuárias de zolpidem por mais de 90 dias. Entre os homens, por outro lado, o maior risco de overdose foi observado em pacientes que faziam uso concomitante de antidepressivos e benzodiazepínicos. Esses achados reforç3am que o sexo influencia n3o apenas a resposta ao tratamento, mas também os perfis de risco associados ao uso cr3nico de medicamentos.

6. CONCLUS3O

É amplamente reconhecida a exist3ncia de uma lacuna significativa na produç3o e

disponibilidade de dados científicos sobre as diferenças entre os sexos no campo das ciências médicas e farmacêuticas. No entanto, mais preocupante do que a escassez de evidências é a inércia regulatória diante dos dados já disponíveis. Ainda que diversos estudos demonstrem diferenças relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica entre homens e mulheres, poucas diretrizes clínicas incorporam essas evidências, e são raros os casos em que ajustes de dose, contraindicações ou advertências específicas por sexo são formalmente adotados em bulas e protocolos de tratamento.

Mesmo para fármacos que ainda não foram avaliados com foco específico nas diferenças entre os sexos, sabe-se que a fisiologia feminina apresenta particularidades que afetam diretamente a absorção, metabolização, distribuição e excreção de medicamentos. É plausível inferir que esses fármacos também apresentarão comportamentos distintos em organismos femininos, tanto em termos de eficácia quanto de segurança.

Nesse contexto, os órgãos reguladores deveriam não apenas estimular a produção de pesquisas mais inclusivas, mas também exigir a revisão de bulas e normas técnicas à luz das evidências existentes.

Além da lacuna normativa e científica, há também um desafio estrutural relacionado à formação profissional. Muitos profissionais da saúde não recebem treinamento adequado sobre as implicações clínicas das diferenças farmacocinéticas entre os sexos, o que contribui para uma prática clínica homogênea, insensível às particularidades biológicas das pacientes. Soma-se a isso o peso dos vieses culturais e de gênero que atravessam o diagnóstico médico, frequentemente resultando na desvalorização ou no descrédito das queixas femininas.

A predominância de dados masculinos como base para a formulação das diretrizes terapêuticas reforça essa desigualdade, uma vez que as especificidades do organismo feminino seguem sendo marginalizadas na produção de conhecimento e na tomada de decisão clínica. Como resultado, observa-se uma maior incidência

de reações adversas em mulheres, conforme amplamente documentado na literatura científica, o que evidencia os riscos de uma abordagem universalista na farmacoterapia.

Diante desse panorama, impõe-se uma reflexão crítica: em uma sociedade ainda marcada por estruturas patriarcais e desigualdades de gênero, há espaço real para um cuidado farmacológico verdadeiramente individualizado e equitativo para mulheres? Para o futuro, é fundamental que as diferenças biológicas entre os sexos deixem de ser ignoradas e passem a ocupar um papel central nas discussões acadêmicas, nos protocolos de pesquisa clínica e nos critérios regulatórios. Espera-se também que os medicamentos já disponíveis no mercado sejam reavaliados quanto ao impacto diferencial por sexo e que suas bulas passem por revisões sistemáticas, de modo a garantir maior segurança, eficácia e justiça no cuidado à saúde da mulher.

7. REFERÊNCIAS

1. **AGGARWAL, N. R. et al.** Sex Differences in Ischemic Heart Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, v. 11, n. 2, 2018.
2. **ALCALDE, E. et al.** How do men and women differ in their depressive symptomatology? A gendered network analysis of depressive symptoms in a French population-based cohort. *Journal of Affective Disorders*, v. 353, p. 1–10, maio 2024.
3. **BLANCO, C. et al.** Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 73, n. 2, p. 224–232, 2012. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06227>.
4. **BRASIL.** Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 25 ago. 2024.

5. **CERESA, A. et al.** Gender differences in clinical and biochemical parameters of patients consecutively hospitalized for unipolar depression. *Psychiatry Research*, v. 310, p. 114476, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2022.114476>.
6. **CRAMER, A. O. J. et al.** Major Depression as a Complex Dynamic System. *PLOS ONE*, v. 11, n. 12, p. e0167490, 2016.
7. **DRUG APPROVAL PACKAGE:** Ambien CR (Zolpidem Tartrate) NDA #021774. U.S. Food and Drug Administration, 2005. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021774s000_AmbienTOC.cfm. Acesso em: 25 ago. 2024.
8. **ESCORIAL, M. et al.** Sex-Differences in Pain and Opioid Use Disorder Management: A Cross-Sectional Real-World Study. *Biomedicines*, v. 10, n. 9, p. 2302, 2022.
9. **GALBALLY, M. et al.** Sex Differences Between Female and Male Individuals in Antipsychotic Efficacy and Adverse Effects in the Treatment of Schizophrenia. *CNS Drugs*, v. 38, n. 7, p. 559–570, 2024.
10. **GREENBLATT, D. J.; HARMATZ, J. S.; ROTH, T.** Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 39, n. 3, p. 189–199, 2019.
11. **HOEKSTRA, S. et al.** Sex differences in antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia spectrum disorder: results from the BeSt InTro study. *NPJ Schizophrenia*, v. 7, n. 1, p. 39, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00170-3>.
12. **KUEHNER, C.** Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry*, v. 4, n. 2, p. 146–158, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2).
13. **LIANG, Y.; GOROS, M. W.; TURNER, B. J.** Drug Overdose: Differing Risk Models for Women and Men among Opioid Users with Non-Cancer Pain. *Pain Medicine*, v. 17, n. 12, p. 2268–2279, 2016.

14. **MENNECOZZI, M. et al.** Sex Differences in Liver Toxicity—Do Female and Male Human Primary Hepatocytes React Differently to Toxicants In Vitro? *PLOS ONE*, v. 10, n. 4, p. e0122786, 2015.
15. **MIKKELSEN, C. et al.** Prevalence of major depressive disorder in 51,658 otherwise healthy adult Danes: Sex differences in symptomatology and prediction of future anti-depressive medication. *Psychiatry Research*, v. 318, p. 114944, 2022.
16. **MILLER, V. M.** In pursuit of scientific excellence: sex matters. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, v. 302, n. 9, p. L801–L802, 2012.
17. **MINISTÉRIO DA SAÚDE – MS; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA.** RDC nº 406, de 23 de março de 2020. Disponível em:
https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4858873/RDC_406_2020_.pdf
. Acesso em: 25 ago. 2024.
18. **Ol, J. et al.** Harnessing Clinical Trial and Real-World Data Towards an Understanding of Sex Effects on Drug Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, 2022.
19. **REIS, J. G.; MARTINS, M. F. M.; LOPES, M. H. B. M.** Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa. Rio de Janeiro: Arca Repositório Institucional da Fiocruz, 2015. Disponível em:
<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14294>. Acesso em: 26 maio 2024.
20. **STEINBERG, J. R. et al.** Analysis of Female Enrollment and Participant Sex by Burden of Disease in US Clinical Trials Between 2000 and 2020. *JAMA Network Open*, v. 4, n. 6, p. e2113749, 2021.
21. **WHO.** What do we mean by “sex” and “gender”? [s.d.]. Disponível em:
<http://www.who.int/gender/whatisgender/en/>. Acesso em: 24 out. 2014.
22. **ZUCKER, I.; PRENDERGAST, B. J.** Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biology of Sex Differences*, v. 11, n. 1, 2020.

maria Garcia Gioletti

Data e assinatura do orientador(a)

BRUNA FONSECA

Data e assinatura do aluno(a)