

Escola Superior de Saúde
Instituto Politécnico do Porto

LUDOVINA DANIELA FERNANDES BESSA

A Perspectiva do Profissional de Farmácia sobre a Farmacogenómica e a sua implementação
em Portugal

Dissertação submetida à Escola Superior de Saúde do Porto para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Aconselhamento e Informação em Farmácia, realizado sob a orientação científica de Prof. Doutora Marlene Santos, Professora Adjunta Convidada, a exercer funções na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Abril 2018

Agradecimentos

A todos os docentes e colegas da Escola Superior de Saúde do Porto, endereço os meus mais sinceros agradecimentos, por tudo o que aprendi, pelas experiências vividas que me enriqueceram pessoal e profissionalmente, e por todo o acompanhamento prestado. Foram sem dúvida uma mais-valia no meu percurso académico. Em especial um agradecimento à Professora Doutora Marlene Santos por toda a sua disponibilidade e cooperação, pois sem ela este trabalho não teria sido concretizado.

Um sincero agradecimento a todos os profissionais de farmácia que participaram neste estudo, sem eles não teria sido possível.

Não posso esquecer de agradecer às minhas colegas de trabalho, por todos os momentos de conferências e partilhas de experiências e conhecimentos.

Por fim, queria deixar o meu maior apreço há minha família, namorado e amigos por todo o carinho, apoio e esforço para que eu tivesse força para concretizar mais um sonho.

Resumo

Introdução: A Farmacogenómica é uma ciência emergente que se debruça sobre a investigação de variações genéticas que influenciam a atividade terapêutica e reações adversas de fármacos e que tem ganho relevância nos últimos anos. Contudo, o conhecimento e expectativas da sua aplicação, assim como a formação nesta área, não são claras entre os profissionais de saúde.

Objetivo: Neste contexto, os objetivos principais do presente trabalho centram-se em averiguar a percepção de conhecimento e formação dos profissionais de farmácia sobre a Farmacogenómica, assim como a percepção sobre a sua utilização na prática clínica.

Metodologia: No presente estudo, foi aplicado um questionário via *web*, composto por 17 questões, junto de profissionais de Farmácia que desenvolvem a sua atividade em Portugal. No referido questionário foram indagados os participantes sobre atitudes, experiência e formação em temáticas relacionadas com a Farmacogenómica, e assim como a sua opinião sobre a aplicação na prática clínica.

Resultados: No total 225 profissionais de farmácia participaram no estudo, no entanto, apenas 224 questionários foram considerados válidos. Dos participantes, a grande maioria considerara a Farmacogenómica relevante e vantajosa para prática diária nomeadamente no ajuste à terapêutica (83.9%), na redução de reações adversas a fármacos (78.5%) ou mesmo na redução de custos em saúde (64.7%). Apesar disto, a experiência e a utilização no dia-a-dia ainda é escassa (13.3%), uma vez que, a grande maioria dos participantes não utilizou, nem recomendou a Farmacogenómica na sua prática diária no último ano. É possível que o facto de não terem conhecimento suficiente sobre a Farmacogenómica tenha influenciado este facto (56%). Foram identificadas necessidades educativas nas áreas da aplicação da Farmacogenómica, designadamente na identificação de fármacos (56%) e fontes de informação fidedignas sobre Farmacogenómica (40.9%), assim como os mecanismos subjacentes a estes (metabolismo dos fármacos, princípios básicos em Farmacogenómica). Contudo, verificou-se um elevado interesse em formação futura (90.6%).

Conclusões: Este estudo caracterizou as atitudes, experiência e formação na área da Farmacogenómica numa amostra de Profissionais de Farmácia que exercem a sua atividade em Portugal. Tendo em conta que estes profissionais podem vir no futuro a aconselhar ou informar

sobre a sua utilização, verificou-se uma atitude muito positiva e um interesse muito generalizado relativamente à possibilidade de utilização da Farmacogenómica. No entanto, a experiência, e o conhecimento acerca das aplicações desta ciência ainda são escassos. Neste sentido, programas de educação e formação em temáticas relacionadas com a Farmacogenómica podem ser muito úteis para a implementação sobre esta no nosso país.

Abstract

Introduction: Pharmacogenomics is a forthcoming science that has gaining relevance at the investigation of genetic variations that influence therapeutic activity and adverse reaction of drugs. However, the knowledge and expectations of its application, as well as training in this area, are not clear among health professionals.

Objective: In this context, the main objective of the present work was to focus on investigating the knowledge of pharmacy professional about pharmacogenomics, as well as their perception regarding use in clinical practice.

Methodology: It was distributed a web questionnaire, composed of 17 questions, to pharmacy professionals that develop their activity in Portugal. This was used to evaluate the understanding and applicability of pharmacogenomics as well as the ability to act in patient's education on the subject. In the questionnaire, participants were asked about their training in topics related to pharmacogenomics and their opinion about the potential of pharmacogenomics in clinical practice.

Results: A total of 225 pharmacy professionals participated in the study. However, only 224 questionnaires were considered valid. They considered pharmacogenomics relevant and useful for daily practice, namely in adjustment to therapy (83.9%), reduction of adverse reactions to drugs (78.5%) or even reduction of health costs (64.7%). However, experience and day-to-day use is still scarce (13.3%), the majority of participants did not use or recommend pharmacogenomics in their daily practice in the last year. It is possible that the insufficient knowledge about Pharmacogenomics influenced this fact (56%). Educational needs were identified in the areas of Pharmacogenomics application, namely in the identification of pharmaceuticals (56%) and reliable sources of information on Pharmacogenomics (40.9%) as well as the mechanisms underlying them (drug metabolism, basic principles in Pharmacogenomics). However, there was a strong interest in future training (90.6%).

Conclusions: This study characterized the attitudes, experience and training in the field of pharmacogenomics in a sample of pharmacy professionals who work in Portugal. Considering that these professionals may come to advise or inform on their use, there has been a very positive attitude and a very widespread interest in the possibility of using pharmacogenomics. However, experience and knowledge about the applications of this science are still rare. In this sense,

education and training programs on topics related to pharmacogenomics can be very useful for the implementation and better information about this in our country.

Índice

Agradecimentos	II
Resumo.....	III
Abstract.....	V
Índice.....	VII
Índice de Abreviaturas.....	IX
Índice de Tabelas	X
Índice de Figuras.....	XI
Introdução	1
Objectivos.....	2
Estrutura da Dissertação.....	3
1. Revisão Bibliográfica	6
1.1 História da Farmacogenómica.....	6
1.2 Farmacogenómica: definição.....	7
1.3 Polimorfismos Genéticos	8
1.3.1 SNP	9
1.4. Impacto da utilização Farmacogenómica na prática clínica	10
1.5 Barreiras à aplicação da Farmacogenómica na prática clínica	13
1.6 Educação em Farmacogenómica	15
2. Metodologia	18
2.1 População e Amostra.....	18
2.2 Instrumento de recolha de dados.....	18
2.3 Tratamento e Análise dos Dados	19
3. Resultados.....	21
3.1 Caracterização sociodemográfica.....	21
3.2. Caracterização da formação académica.....	22
3.3 Caracterização da percepção sobre Farmacogenómica.....	23
3.4 Experiência e aplicação da Farmacogenómica	25
3.5 Vantagens da aplicação da Farmacogenómica.....	26
3.6 Interesse e necessidades educacionais em Farmacogenómica.....	27
4. Discussão	30
4.1 Caracterização sociodemográfica, formação académica e atividade profissional	30
4.2 Experiência e aplicação da Farmacogenómica	31

4.3 Interesse e necessidades educacionais em Farmacogenómica.....	33
4.4 Benefícios da utilização da Farmacogenómica na prática clínica	34
4.5 Tópicos apontados pelos profissionais como interessantes a desenvolver numa possível formação.....	35
4.6 Limitações	36
5. Conclusão	38
6. Referências bibliográficas.....	40
7. Anexos.....	46
Anexo I	46
Anexo II	52
Anexo III.....	54
Anexo IV	56
Anexo V.....	57

Índice de Abreviaturas

CYP2C9 – Citocromo P450 isoforma 2C9

CYPD6 – Citocromo P450 isoforma D6

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DP–Desvio Padrão

EMA– *European Medicines Agency*

FDA–Food and Drug Administration

FG– Farmacogenómica

HER2- Human Epidermal growth factor Receptor 2

I&D- Investigação & Desenvolvimento

mRNA– RNA mensageiro

p– nível descritivo ou probabilidade de significância

RNA – Ácido ribonucleico

SNP– *Single Nucleotide Polymorphism*

SNS–Sistema Nacional de Saúde

VKORC1– *Vitamin K epoxide Reductase Complex*

VNRT–Variações no número de sequências repetidas

Índice de Tabelas

Tabela I: Exemplos de fármacos que exigem a realização de testes farmacogenómicos antes da sua administração.....	11
Tabela II: Aspetos relevantes da formação e aplicação da FG.....	22
Tabela III: Vantagens enumeradas pelos inquiridos sobre as aplicações da Farmacogenómica na prática clínica.....	26
Tabela IV- Caracterização das Variáveis.....	52
Tabela V: Distribuição dos dados sociodemográficos da amostra em estudo.....	54
Tabela VI: Percepção sobre FG por escalões etários.....	56
Tabela VII: Relação de algumas afirmações sobre a farmacogenómica e o ano de conclusão da Graduação inicial.....	57

Índice de Figuras

Figura I: Momentos mais importantes da história da Farmacogenómica.....	7
Figura II: Fluxograma da implementação de um teste Farmacogenómico na clínica.....	13
Figura III: Representação gráfica dos distritos no qual os profissionais em estudo desenvolvem funções.....	21
Figura IV: Relação entre a formação inicial dos profissionais de farmácia e o acesso a formação sobre FG na sua formação inicial ($p=0.001$).....	23
Figura V: Atitudes dos profissionais de Farmácia perante aspectos relacionados com a FG.....	24
Figura VI: Relação entre a área profissional e a utilização da FG na prática profissional.....	26
Figura VII: Tópicos preferenciais a serem abordados num possível curso de Farmacogenómica.....	28
Figura VIII-Questionário.....	46

Introdução

É amplamente aceite que o mesmo medicamento, em indivíduos diferentes, poderá conduzir a distintas respostas farmacológicas (Fonseca, 2014; Neto, 2013). Estas diferenças podem ser devidas a diversos fatores, tais como a sua idade, género, peso, estado de saúde, dieta e variabilidade genética (Ma & Lu, 2011). A influência da diversidade individual na eficácia e segurança dos fármacos tem vindo a ser alvo de um estudo mais amplo nos últimos anos (Ma & Lu, 2011). As diferenças enumeradas podem levar a que uma dose terapêuticamente recomendada de um fármaco possa levar a concentrações plasmáticas variáveis (Fonseca, 2014; Relling & Evans, 2015). A adulteração das concentrações podem originar alterações do efeito terapêutico que, por sua vez, podem culminar na diminuição da efetividade terapêutica, ou mesmo em reações adversas desconhecidas (Fonseca, 2014; Metzger et al, 2006; Relling & Evans, 2015).

Após a descoberta e descrição do modelo do DNA em 1953 por Watson-Crick, foi possível perceber os fenómenos de transcrição e tradução. Este evento, assim como o mapeamento do genoma humano em 2003, catalisou outros avanços tecnológicos e científicos como a clonagem, sequenciação e hibridação do DNA (Fonseca, 2014). Neste contexto, a Farmacogenómica (FG) evoluiu como uma importante área da medicina translacional (Consortium, 2000; Whitehouse & Rapley, 2012). A FG consiste no estudo da influência das variações genéticas na previsão da resposta à terapêutica, podendo indicar novos alvos terapêuticos e assim minimizar os efeitos adversos (Gouveia, 2009; Manolio, Murray, & Committee, 2014; Relling & Evans, 2015; Shastri, 2006).

A maior parte das populações apresenta variabilidade interindividual na resposta e eficácia aos fármacos, e acredita-se que os factores genéticos são responsáveis por cerca de 30% destas diferenças. Variações na sequência de DNA (incluindo os polimorfismos genéticos) podem alterar a transcrição do mRNA e conseqüentemente a função proteica, o que pode resultar em variabilidade da resposta farmacológica (Chang, Yang, & Lu, 2006; Shaughnessy, 2006). Neste sentido, processos metabólicos, o transporte e o mecanismo de ação dos fármacos podem ser

alterados, levando conseqüentemente a alterações de eficácia, segurança e mesmo toxicidade dos agentes terapêuticos (Fonseca, 2014; Ortega & Meyers, 2015; Relling & Evans, 2015).

O uso racional do medicamento tem vindo a ser uma ferramenta fundamental para o sucesso da terapêutica, contribuindo para o aumento da qualidade de vida do doente (Zhang, Bruce, Hayden, & J., 2014). A otimização da terapêutica deve ter em conta a segurança e a efetividade do fármaco e para tal torna-se essencial a anulação ou minimização de problemas relacionados com os medicamentos. Nos Estados Unidos, os efeitos adversos causados pela toma de medicamentos, originaram mais de 2 milhões de hospitalizações e 100.000 mortes/ano (Metzger et al, 2006; Shastri, 2006). Neste sentido, o conhecimento do perfil genético de cada indivíduo pode representar uma mais-valia para o sucesso da terapêutica (Fonseca, 2014; Metzger et al, 2006). A orientação terapêutica, guiada por fatores genéticos pode, desta forma, contribuir para o aumento da eficácia e segurança dos medicamentos, justificando-se assim a enorme relevância que a FG tem ganho entre a comunidade médica e científica (Metzger et al, 2006; Neto, 2013; Scott, 2011).

Apesar do vasto desenvolvimento da FG, a sua utilização na prática clínica tem ficado aquém da expectativa (Yau & Health, 2016). Estudos recentes apontam para factores relacionados com a existência de lacunas ao nível da formação nesta área, assim como, a sua aplicação na prática clínica, por parte dos profissionais de saúde, incluindo os profissionais de farmácia (Yau & Haque, 2016; Yau & Health, 2016).

Objectivos

Neste sentido o objectivo principal do presente trabalho centrou-se em averiguar a percepção de conhecimento e formação dos profissionais de farmácia sobre a Farmacogenómica, assim como a percepção sobre a sua utilização na prática clínica. Adicionalmente, pretende-se averiguar o interesse destes profissionais em desenvolver os seus conhecimentos sobre Farmacogenómica.

Neste âmbito, os objetivos específicos do presente trabalho centram-se em:

- Aferir se a perceção de conhecimento dos profissionais de farmácia sobre FG está relacionado com as habilitações literárias;
- Determinar se a aplicação da FG está diretamente relacionada com a formação obtida antes e após a formação inicial;
- Averiguar se a perceção dos profissionais de farmácia sobre a FG está associada com o ano de conclusão da formação inicial;
- Averiguar se o conhecimento dos profissionais de farmácia está associado com a actividade profissional que desenvolvem;
- Perceber se os profissionais mais jovens tem maior sensibilidade na aplicação e autopercepção da FG;
- Verificar a opinião dos profissionais relativamente à introdução de conteúdos curriculares sobre FG nos respectivos planos de estudo;
- Identificar o grau de informação dos profissionais inquiridos relativamente às vantagens da aplicação da FG;
- Averiguar a percepção que os profissionais de farmácia possuem sobre a FG e a necessidade que demonstram em realizar formação profissional na área;
- Descrever os tópicos preferenciais enumerados pelos profissionais de farmácia num possível curso de FG.

Estrutura da Dissertação

A presente dissertação divide-se em quatro capítulos.

O capítulo I diz respeito à revisão bibliográfica do tema onde são abordados temas relacionados com evolução da Farmacogenómica, definição de polimorfismos e as necessidades de educação em Farmacogenómica.

No capítulo II são abordados todos os métodos que se utilizaram na elaboração da investigação, nomeadamente em relação ao instrumento de recolha de dados, à amostra do estudo e a todos os procedimentos utilizados.

No capítulo III descrevem-se os resultados obtidos na investigação.

E, por último, no capítulo IV são analisados e discutidos os resultados obtidos, assim como se encontra a conclusão.

Capítulo I

Revisão Bibliográfica

1. Revisão Bibliográfica

1.1 História da Farmacogenómica

A origem da Farmacogenómica remonta a 510 aC, quando Pitágoras observou que um determinado número de pessoas que ingeria favas da espécie *Vicia faba*, pareciam na sequência desta ingestão (Alving, Pe, & Cl, 1956; Nebert, 1997). Estas observações foram posteriormente justificadas pela identificação de uma deficiência hereditária na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), responsável pela anemia hemolítica fatal. Esta deficiência está na atualidade associada a reacções adversas medicamentosas, designadamente a fármacos antimaláricos (Alving et al., 1956; Filipa & Brás, 2017; Fonseca, 2014).

Em 1909, Wilhelm Johannsen ao estudar o feijão identificou os termos genótipo e fenótipo (Arno G. Motulsky, 1957). Mais tarde, em 1959 Friedrich Vogel usou pela primeira vez o termo "farmacogenética" (Relling & Evans, 2015). Vogel definiu-a como "estudo sobre o papel da genética na resposta aos fármacos" (F. Vogel, Werner Buselmaier, W. Reichert, G. Kellermann, 1977). A partir deste momento vários estudos surgiram evidenciando o papel da constituição genética na resposta aos fármacos. Um dos primeiros estudos evidenciou que a farmacocinética da antipirina era mais semelhante em gémeos monozigóticos do que em dizigóticos (Elliot S. Vesell, 1968). Da mesma forma, variações genéticas foram mais tarde associadas com diferenças no metabolismo da isoniazida (Evans, Manley, & McKusick, 1960).

Estudos realizados nas últimas duas décadas realçaram o potencial da FG, que se traduziu na descoberta de vários genes de interesse. O Projecto do Genoma Humano e o desenvolvimento tecnológico foram importantes contribuições para a investigação na área da FG e para a Medicina de Translação. Este projecto de colaboração internacional (figura I), concluído em 2003, elucidou a estrutura do DNA humano (Consortium, 2000) e serviu como ponto de partida para correlações genótipo-fenótipo relevantes na aplicação da FG. Os resultados deste projecto contribuíram ainda para o desenvolvimento de *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), e a maiores avanços no desenvolvimento de novos fármacos e na investigação de translação (Chung, 2010; Mossman, 2007). Da mesma forma, o *1000 Genomes Project* permitiu o conhecimento da

informação genética de diferentes populações étnicas (Gamazon, Zhang, Huang, Dolan, & Cox, 2009). Esta evolução culminou com a, autorização da aplicação destes testes de FG pela, EMA e em seguida pela FDA. Por outro lado, verifica-se que as empresas farmacêuticas estão atentas a esta evolução e tendem a incorporar dados de FG (Fenech, Grech, & Lecturer, 2011).

Na figura I pode observar-se os principais avanços da Farmacogenómica ao longo dos anos:

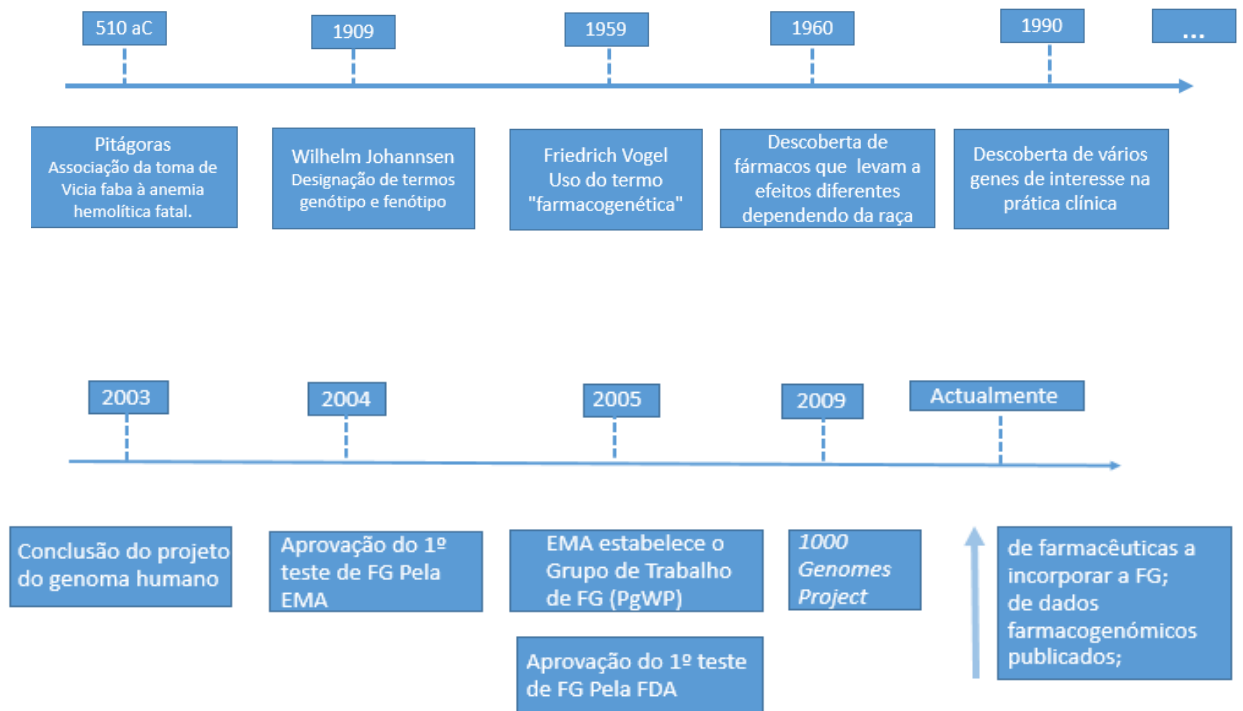


Figura I: Momentos mais importantes da história da Farmacogenómica (Adaptado de Azevedo, 2012; Fenech, Grech, & Lecturer, 2011).

1.2 Farmacogenómica: definição

A FG integra a área da Farmacologia Clínica, e tem como objetivo a otimização e personalização da terapêutica através da identificação de variações genéticas que modulem a resposta aos fármacos, alterando a farmacocinética ou a farmacodinâmica dos medicamentos, ou

predisponham a reações adversas (Korngiebel, Thummel, & Burke, 2017; Mukherjee & Topol, 2003; Shastry, 2006).

O conhecimento das variações genéticas, e da forma como estas influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos agentes terapêuticos, pode ser crucial para a orientação terapêutica. Tendo em conta que a farmacocinética consiste nas etapas do ciclo geral do medicamento, ou seja absorção, distribuição, metabolização e excreção, e que a farmacodinâmica descreve os efeitos terapêuticos dos medicamentos, bem como os efeitos adversos e o mecanismo de ação (Relling & Evans, 2015), a utilização da farmacogenómica poderá conduzir à otimização da terapêutica e à redução das reações (Zhang et al., 2014). Outras vantagens da aplicação da FG podem incluir, por exemplo, a redução do número de ensaios clínicos sem sucesso, do tempo de aprovação de fármacos e a personalização da terapêutica (Gouveia, 2009).

1.3 Polimorfismos Genéticos

O genoma humano é composto por cerca de 3 bilhões de pares de bases, cuja sequência altera de indivíduo para indivíduo, em virtude de variações genéticas (Metzger et al, 2006). As variações genéticas podem ser classificadas como substituições de um único par de bases (SNP) ou variações no número de sequências repetidas (Deenen, M. J., 2011). Pode também ocorrer outras variações como inserções e deleções simples, bem como deleções completas de genes ou cópias de vários genes (Deenen, M. J., 2011; Metzger et al, 2006). Um SNP, é caracterizado pela variação de um único nucleótido que está presente em pelo menos 1% da população (Metzger et al, 2006; Mukherjee & Topol, 2003).

Os polimorfismos podem afetar a farmacodinâmica dos fármacos, alterando a expressão ou a actividade de receptores ou transportadores, alterando a estabilidade do RNA ou a estrutura conformacional da proteína. Se tal acontecer pode consequentemente levar à redução ou aumento da atividade da proteína codificada, e consequentemente influenciar o efeito terapêutico (Metzger et al, 2006).

Da mesma forma, os polimorfismos podem influenciar a farmacocinética, quando ocorrem, por exemplo, em genes que codificam enzimas de metabolismo, podendo afetar reações de Fase I

(tais como oxidação, redução e hidrólise) ou Fase II (conjugação, acetilação, glucoronidação, sulfatação e metilação) (Chen, Chao, Bang, Roca, & Chung, 2010; Yamamoto et al., 2009).

Como conhecimento e caracterização das variações genéticas do indivíduo, por exemplo através das variações genéticas do Citocromo P450 (CYP450), pode ser conhecido o perfil metabólico, e o paciente caracterizado como metabolizador lento, médio ou rápido (Metzger et al, 2006). Os metabolizadores lentos, por norma, são indivíduos com decréscimo ou mesmo ausência da enzima metabolizadora, resultantes da deleção do gene ou instabilidade do RNA mensageiro. Os metabolizadores intermédios apresentam metabolismo "normal", ou seja, comum à maioria da população. Os metabolizadores rápidos, em geral, são indivíduos em que existe um aumento na produção da enzima metabolizadora devido a uma ou múltiplas duplicações do gene que codifica a enzima (Thuerauf & Lunkenheimer, 2006). Um dos exemplos mais reportados na literatura é o caso dos genes que codificam as proteínas da família do CYP450, envolvidas no metabolismo dos fármacos (Carlquist, John F., 2006; Metzger et al, 2006). Por exemplo, os metabolizadores CYP2D6 lentos ou rápidos apresentam diferente metabolismo, e podem metabolizar medicamentos antipsicóticos e antidepressivos de forma muito lenta ou muito rápida, respetivamente (Gurwitz, Lunshof, & Dedoussis, 2005).

1.3.1 SNP

Os SNP são alterações comuns no genoma humano, que ocorrem num único nucleotídeo da cadeia de ADN e constituem polimorfismos genéticos. Estes podem ocorrer sob a forma de substituição, deleção ou inserção de uma base azotada, o que pode levar à alteração de toda a sequência genómica (Deenen, M. J., 2011; Neto, 2013).

A ocorrência de SNPs na região codificante do gene, pode afetar a expressão da proteína, e são normalmente relevantes para a suscetibilidade do indivíduo a determinadas doenças ou na resposta aos fármacos (Fontana et al, 2006). Variações nos Exões podem desencadear alterações de proteínas com menor ou maior grau de importância, o nucleótido substituído pode formar um codão diferente ou pode ser criado um codão stop (M., 2001; Metzger et al, 2006). Já

nos intrões, apesar de frequentes, estas alterações não resultam habitualmente em proteínas alteradas (Deenen et al. 2011).

Nos últimos anos, identificaram-se vários polimorfismos genéticos que alteram a expressão de proteínas transportadoras de fármacos ou enzimas metabolizadoras, influenciando a eficácia dos medicamentos e sua toxicidade (Baietto et al., 2014; Hall, Blakey, & Hall, 2011; Metzger et al, 2006; Neto, 2013; Song & Shao, 2016).

1.4. Impacto da utilização Farmacogenómica na prática clínica

O conhecimento do impacto das variações genéticas na resposta aos fármacos poderá ser crucial para a otimização da terapêutica, evitando a sobredosagem ou a administração do fármaco em dose sub-terapêutica (Carlquist, John F., 2006). Contudo, não são apenas os fatores genéticos que condicionam o sucesso da terapêutica, as características individuais e ambientais também têm grande relevância. Isto é o peso corporal, idade, sexo, alimentação, estilo de vida, entre outros fatores. O somatório de todos estes fatores será responsável pela resposta à terapêutica (Gouveia, 2009).

Neste sentido, a adição da informação FG será crucial na prática clínica. Sabe-se que existe cerca de 20 genes identificados que afetam mais ou menos o mecanismo de ação de 80 medicamentos que podem ser usados na prática clínica (Relling & Evans, 2015).

Tomando como exemplo o caso da varfarina, anticoagulante oral de grande eficácia no tratamento de doenças cardiovasculares que apresenta um intervalo terapêutico muito estreito e uma elevada variabilidade inter-individual na resposta ao fármaco. Estes fatores levam a que por vezes, na fase de estabilização da dosagem, os pacientes possuam um risco aumentado de sofrerem episódios hemorrágicos ou trombóticos. O gene *VKORC1*, que codifica a enzima alvo da varfarina, e o gene *CYP2C9* que codifica a principal enzima responsável pela metabolização da varfarina e que levam à sua resposta terapêutica. Estes foram estudados em várias populações, na qual se verificou que indivíduos com variantes genéticas: *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* e *VKORC1-*

1639G>A, possuíam maior sensibilidade à varfarina. Estes polimorfismos explicam a variabilidade individual na resposta ao fármaco (até 56%). Estudos de genotipagem em Portugal confirmaram que 36% dos indivíduos possuem pelo menos uma das variantes alélicas *CYP2C9**2 e *3 e que 70% tem a variante *VKORC1-1639G>A*, o que justifica a relevância deste estudo em utilizadores de varfarina (Carlquist, John F., 2006; Raimundo & Vicente, 2013).

Neste sentido a FG será sem dúvida uma ferramenta útil no desenvolvimento de novos medicamentos pelas indústrias farmacêuticas, nomeadamente ao facilitar o processo de aprovação de um medicamento realizando testes com populações caracterizadas geneticamente. Além disto, possibilitaria a reavaliação de medicamentos rejeitados (Metzger et al, 2006). A seleção de fármacos provavelmente mais eficazes para um determinado alvo é outro dos seus aspetos positivos, bem como estudos pré-clínicos ou estudos de fase I em que a genotipagem permite excluir ou incluir grupos genómicos definidos, com o intuito de aumentar a segurança do fármaco (Burke & M.Kornglebel, 2015; Dolan et al., 2014; Just et al., 2017; Klein, Parvez, & Shin, 2017; Shin, Kayser, & Langaee, 2009).

Por outro lado, com o crescente aumento tecnológico tornou possível o desenvolvimento de testes que avaliam o papel de vários SNPs em simultâneo, contribuindo para uma melhor caracterização do perfil genético (Qing Cheng, WenJian Yang, Susana C Raimondi, Ching-Hon Pui, 2005; Relling & Evans, 2015).

Existem já recomendações internacionais que apontam para a utilização da FG. Em 2011 a FDA apenas exigia a 6 fármacos a realização de testes farmacogenómicos antes da sua administração. Nesse mesmo ano, a FDA decretou o uso de mais 8 testes farmacogenómicos antes do tratamento (Cohen, 2012). Na atualidade, são vários os medicamentos que exigem a aplicação da FG antes da sua utilização. Alguns exemplos podem ser consultados na tabela I.

Tabela I: Exemplos de fármacos que exigem a realização de testes farmacogenómicos antes da sua administração (*Adaptado de Cohen, 2012; Neto, 2013*).

Biomarcadores	Fármacos	Indicações	Prescrição
CCR5	Maraviroc	HIV	É indicado apenas a pacientes adultos infetados com CCR5-tropic HIV-1
EGFR	Cetuximab	Cancro Cólon Retal	É prescrito em pacientes com expressão evidente no EGFR.
HER-2	Trastuzumab	Cancro da Mama	A deteção da super-expressão de HER-2 é necessária
Cromossoma Ph	Dasatinib	Leucemia	Dasatinib só tem efeito em doentes adultos com Cromossoma Filadélfia positivo na LMC
BRAF	Vemufarenib	Melanoma	Prescrito apenas a doentes com mutação no BRAF
ALK	Crizotinib	Cancro do Pulmão	Prescrito apenas a doentes com ALK positivo

Como a oncologia é uma das áreas em que mais se utiliza a FG, já existem alguns testes implementados no diagnóstico e determinação da recorrência do cancro da mama tais como o Oncotype Test® da Genomics Health. Este teste é aplicado numa amostra do tumor, o qual avalia 21 genes associados com a recorrência, ou não-recorrência do cancro. O objetivo deste teste e de outros semelhantes é melhorar o planeamento da terapêutica e atuar de forma mais segura e eficaz (Gouveia, 2009).

Outro facto conhecido é que o tratamento do cancro da mama com trastuzumab pode levar a aumento do tumor, formação de metástases e resistência aos agentes quimioterápicos se for usado com a inexistência da sobre expressão dos genes dos recetores HER2, fator de crescimento epidérmico humano. Assim sendo, torna-se importante antes de iniciar o fármaco determinar a expressão dos recetores HER2, uma vez que, este só é rentável em tumores com sobre expressão de HER-2. Visto que, o trastuzumab é um anticorpo monoclonal que bloqueia o recetor em causa, haverá uma maior optimização da terapêutica e um uso racional do medicamento (Gouveia, 2009).

Outro teste utilizado no cancro referido é o MammaPrint®, reconhecido pela FDA desde 2007, que tem como mais-valia a avaliação do grau de agressividade no cancro da mama e a determinação da forma como o cancro poderá reagir aos tratamentos. Este foi conseguido através do mapeamento genético de tumores de mama de cerca de 15 mil doentes europeias e americanas, em diferentes estádios da doença. Com este mapeamento determinaram 70 genes mais prevalentes e desenvolveram uma base de dados com a informação recolhida, nomeadamente o comportamento dos genes ao longo da doença. Assim sendo, este teste é

muito útil para determinar se as mulheres após cirurgia necessitam de quimioterapia para diminuir a probabilidade de reincidência do cancro (Gouveia, 2009).

Apesar das limitações que se colocam à aplicação da FG na prática clínica, a tendência do estudo e da aplicação da FG será de crescimento, uma vez que as evidências da sua eficácia têm vindo a aumentar (Relling & Evans, 2015). Neste sentido será espectável que no futuro se implemente um elevado número de estudos FG na prática clínica. A aplicação dos testes Farmacogenómicos consiste em várias etapas como se pode observar na figura II (Relling & Evans, 2015).

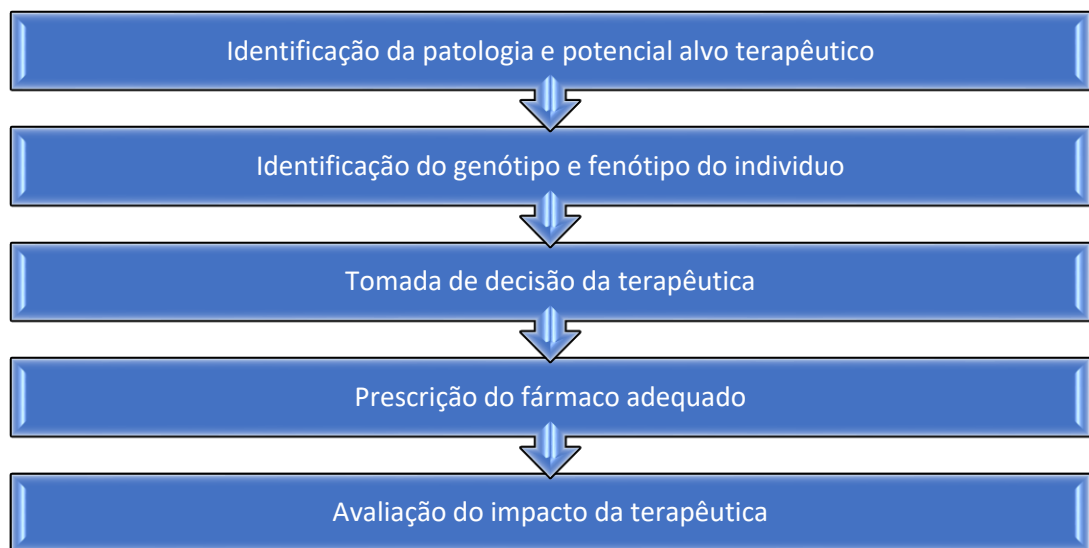


Figura II: Fluxograma da implementação de um teste Farmacogenómico na clínica

1.5 Barreiras à aplicação da Farmacogenómica na prática clínica

Os testes farmacogenómicos têm potencial para aumentar a segurança e a eficácia reduzindo os efeitos adversos. Contudo, surgem ainda vários desafios para a sua implementação tais como, orientações para o uso na prática clínica confusa, assim como falta de informação sobre populações específicas (Buchanan, Wordsworth, & Schuh, 2013; Fonseca, 2014; Neto, 2013). Outras barreiras traduzem-se na falta de incentivos aos médicos para realizarem os testes, assim como, a falta de conhecimento no assunto e a complexidade do processo, identificar,

catalogar, priorizar e interpretar as variações genéticas que possam influenciar a prescrição (Dolan et al., 2014; J. Johnson, 2014; Just et al., 2017; Manolio et al., 2014; Kristin W Weitzel et al., 2014; Kristin Wiisanen Weitzel, Aquilante, Samuel Johnson, & Kisor, 2016).

Um estudo realizado em 70 profissionais de saúde na Europa apurou que 84.3% acharam a FG relevante para a prática atual, mas a experiência que possuíam era ainda escassa. A maioria (65.7%) não recomendou um teste farmacogenómico no ano anterior à realização do estudo, 40% por não ser aplicável ou não possuírem conhecimentos suficientes, e 22.9% por não possuírem reembolso monetário, por parte de seguros por exemplo. As restantes respostas indicaram que 17.1% não tinham certeza sobre o valor dos testes, nem como agir perante eles. Dos profissionais que utilizaram um teste farmacogenómico (34.3%), 91.7% deles afirmou que os resultados foram úteis para a sua prática profissional (Just et al., 2017).

Apesar dos profissionais de saúde possuírem alguma informação sobre a FG, esta é ainda uma área que suscita alguma insegurança devido há falta de aplicação prática e de informação sobre a mesma (Abul-husn, 2017; Burke & M.Kornglebel, 2015; Chasman et al., 2004). Um estudo publicado em 2017 realizado na Europa com 70 profissionais de saúde corroborou o já em cima descrito, visto que, quase metade dos participantes admitiu não conseguir identificar quais os medicamentos que seriam vantajosos para as aplicações de testes antes da sua utilização, assim como, não se sentiam capazes de ajustar o medicamento consoante o resultado do teste. Estes resultados são comparáveis aos dados obtidos em estudos semelhantes realizados a nível europeu, nomeadamente, um estudo realizado na Grécia com profissionais de farmácia e médicos, em que metade dos indivíduos referiu não saber explicar os resultados dos testes farmacogenómicos (Mai et al, 2014).

Estas evidências são igualmente reportadas noutros estudos, em que cerca de 80% dos profissionais da saúde inquiridos não foram capazes de interpretar os resultados dos testes de FG (Bank P, Guchelaar HJ, 2017; Just et al., 2017). O mesmo estudo demonstrou que apesar da falta de conhecimento a maioria dos inquiridos gostaria de saber mais sobre os mecanismos dos fármacos, de seguida, sobre os conhecimentos básicos de FG e mais evidências da efetividade e segurança da mesma. Os profissionais demonstraram uma necessidade de maior apoio da entidade empregadora para melhor aplicarem os seus conhecimentos. (Just et al, 2017).

Num estudo publicado no *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* em 2014 realizado a 305 profissionais de saúde, os autores constataram que apenas 12.6% dos entrevistados estavam “extremamente ou muito familiarizado” com a FG. Quanto à confiança sobre o seu conhecimento sobre a influência da genética na terapia medicamentosa 37,0% concordou com a afirmação. Constataram ainda que apenas 11% afirmou ter recebido formação em FG, e os restantes não estavam satisfeitos com os recursos existentes para obter informação sobre o tema (Taber & Press, 2014).

Neste seguimento, a barreira educacional parece ser a principal barreira à implementação da FG na clínica, uma vez que, muitos dos profissionais não possuem formação específica nesta área, e este problema influencia a utilização da FG (Klein et al., 2017; Zierhut et al., 2017).

1.6 Educação em Farmacogenómica

Considerando que a formação parece ser uma das principais barreiras à aplicação da FG, torna-se relevante a realização de esforços educacionais. Estes devem incluir a formação de profissionais de saúde e mesmo de pacientes sobre a utilidade da FG (Zierhut et al., 2017).

Várias instituições tem trabalhado nesse sentido, nomeadamente no desenvolvimento de estudos e soluções tais como, materiais informativos sobre FG, que ajudem a aumentar a formação dos envolvidos (Dunnenberger et al., 2015; Scott, 2011). Num curso lecionado a alunos de farmácia verificou-se que contribuiu para a aprendizagem dos alunos e influenciou a autoconfiança dos estudantes no que toca à FG. (Remsberg, Bray, Wright, Lazarus, & Daoud, 2017). Da mesma forma, num artigo publicado pelo *American Journal of Pharmaceutical Education* em 2013, que consistiu em avaliar o conhecimento dos profissionais de farmácia antes e depois da formação em FG, verificou-se que a maioria demonstrou um aumento do conhecimento no tema e afirmou ter beneficiado com a formação (Formea et al., 2013).

Segundo Julie A. Johnson, numa das suas publicações de 2016, os profissionais de farmácia, como especialistas em medicamentos, são qualificados para ajudar a superar as barreiras

previamente identificadas (Julie A. Johnson, 2016; Kristin Wiisanen Weitzel, Aquilante, et al., 2016; Yau & Haque, 2016). Os profissionais de farmácia deveriam possuir conhecimentos sobre FG, de forma a esclarecerem quer os clínicos quer os próprios utentes (Shuldiner et al., 2014). O fornecimento de formação sobre FG aos profissionais de saúde pode ajudá-los a sentirem-se capacitados e confiantes de forma a prestar melhor conselho e prescrição possível ao paciente (J. A. Johnson et al., 2012; Klein et al., 2017). Por outro lado, Um estudo realizado em 2012 em duas clínicas na Carolina do Norte (EUA) demonstrou que a disponibilidade de um profissional de farmácia junto da equipa médica, com conhecimentos em FG, aumenta a probabilidade da prescrição de testes de FG (Lapointe & Ginsburg, 2017).

No futuro os profissionais de farmácia deverão ter um papel mais ativo no que toca à FG por isso torna-se essencial a formação para que possam interpretar os testes farmacogenómicos e possa intervir no desenvolvimento de fármacos por exemplo (Azevedo, 2012). No entanto, vários autores constataram que a formação em FG dos profissionais de saúde é ainda deficitária, o que pode resultar numa aplicação clínica inapropriada ou ausente (Bannur Z, Bahamas S, Salleh MZ, 2014; Chasman et al., 2004; Just et al., 2017; Yau & Haque, 2016). Os diversos estudos apresentados apontam que a maioria dos profissionais têm uma atitude positiva e interesse pelos testes farmacogenómicos, no entanto, a experiência e o conhecimento sobre a sua aplicação e interpretação são ainda limitados. Torna-se assim essencial a educação para a implementação de FG (Just et al., 2017; Manolio et al., 2014).

Por outro lado, estudos realizados em Portugal sobre a aplicação da FG na prática clínica são escassos e muitas vezes são apenas dirigidos à comunicada médica (Azevedo, 2012). Neste sentido, torna-se necessário averiguar esta realidade junto dos profissionais de farmácia portugueses.

Capítulo II

Metodologia

2. Metodologia

Este trabalho consistiu num estudo observacional, transversal e descritivo (Cunha, Martins, Sousa, & Oliveira, 2007; Oliveira, 2009) e centrou-se no estudo das atitudes, do conhecimento e da implementação da FG por parte de profissionais de farmácia portugueses.

2.1 População e Amostra

Neste sentido foi conduzido um estudo que consistiu na aplicação de um questionário via *web* a profissionais de farmácia, registados em redes sociais relacionados com a farmácia entre os dias 3 de Abril e 13 de Maio, na tentativa de abarcar um maior número de profissionais de farmácia de variadas zonas do país. Durante este período foi possível obter uma amostra de 225 profissionais que responderam ao inquérito. Relativamente à técnica de amostragem, esta foi do tipo agrupada probabilística e representativa, visto que, o inquérito foi divulgado em grupos de profissionais de farmácia do *Facebook*. Como seria impossível determinar o número de profissionais de farmácia incluídos nos vários grupos, todas as respostas obtidas foram consideradas para o estudo pois essa decisão foi independente da vontade do investigador (Callegari-Jacques, 2003; Murteira, Ribeiro, Silva, & Pimenta, 2010; Paula vicente, Elizabeth Reis, 2001).

2.2 Instrumento de recolha de dados

O instrumento de recolha de dados utilizado foi um questionário que integrava 17 perguntas (Anexo I). Este questionário foi elaborado e difundido através da plataforma *Google Drive* (Carmo & Ferreira, 2002; Ketele & Roegiers, 1999).

O questionário (Anexo I) dividiu-se em três partes: caracterização sociodemográfica do profissional de farmácia (sexo, idade, distrito de residência, formação académica, actividade profissional, entre outros); a segunda parte integrou questões relativas à perceção e atitudes do profissional de farmácia sobre a FG e, por último, integrou questões relativas ao interesse em

frequentar formação em FG. Algumas perguntas foram incluídas com base em literatura científica para uma posterior comparação de resultados, nomeadamente as questões relacionadas com a percepção e utilização da Farmacogenómica. Para uma melhor compreensão do objectivo do questionário foi ainda incluída uma pequena nota introdutória com referências à FG.

Após a sua elaboração, e antes da sua aplicação, o questionário foi testado numa amostra piloto de 12 profissionais de farmácia, via *web*, para averiguar a clareza e compreensão das questões.

2.3 Tratamento e Análise dos Dados

O tratamento dos dados foi realizado através do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão 20 para o Windows®. Relativamente ao tratamento estatístico, realizou-se uma análise descritiva dos dados, designadamente o cálculo de frequências absolutas e relativas para as variáveis nominais e ordinais. Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o cálculo de medidas de tendência central (moda, mediana e média) e medidas de dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo). O teste do qui-quadrado foi utilizado para aferir a independência das variáveis, e recorreu-se ao teste de Fisher quando se verificou que existiam mais de 20% de células com frequência esperada inferior a 5 (Cunha et al, 2007; S.Callegari-Jcques, 2003). Em todos os testes realizados foi considerado um valor de significância $p < 0,05$. A descrição das variáveis em estudo pode ser consultada no Anexo II.

2.4 Considerações éticas

Este questionário foi respondido de forma voluntária e anónima e, na recolha de dados foram tidos em consideração os princípios de Helsínquia («Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres Humanos», 1975). Neste sentido, todos os intervenientes foram informados acerca da natureza e finalidade do estudo, declarando que a sua participação seria voluntária e que o anonimato dos dados recolhidos seria assegurado, destinando-se estes apenas para fins científicos e com potencial uso dos resultados para publicação.

Capítulo III

Resultados

3. Resultados

3.1 Caracterização sociodemográfica

No total foram obtidas 224 respostas na plataforma Google Drive® (Anexo III). Nesta amostra, 183 (81.7%) inquiridos pertenciam ao sexo feminino e 40 (17.9%) ao sexo masculino. Os participantes do estudo, todos de nacionalidade Portuguesa, tinham idades compreendidas entre os 22 e os 69 anos. A média de idades da amostra foi de 31.21.

Na amostra em estudo, a maioria dos profissionais exerce funções nos distritos do Porto (30.4%) e Lisboa (19.8%) como se pode ver na figura III.

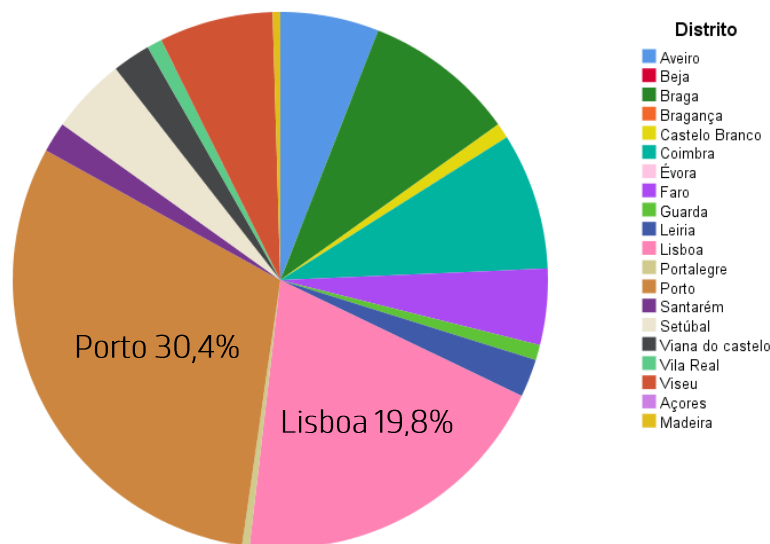


Figura III: Representação gráfica dos distritos no qual os profissionais em estudo desenvolvem funções.

No que concerne à formação académica, a maioria dos inquiridos 145 (64.7%) realizou formação inicial ao nível da licenciatura em Farmácia, 21 (9.4%) licenciou-se em Ciências Farmacêuticas e 52 (23.1%) realizaram mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas. Uma percentagem minoritária dos elementos da amostra realizou primeiramente o bacharelato, ou outro curso de formação não conferente de grau (Anexo III). Após a formação inicial estes profissionais

prosseguiram a sua qualificação académica e, no momento de preenchimento do questionário, 84 (37.5%) tinham obtido o grau de Mestre e 2 (0.9%) o grau de Doutor.

Dos 224 inquiridos 214 afirmou estar ativo a nível profissional o que corresponde a 95.5% da amostra. Dos restantes, 9 (4%) não se encontravam no momento a exercer qualquer atividade profissional. Quando questionados sobre a área em que desenvolvem funções a maioria afirmou ser em farmácia comunitária (141; 62.9%), seguido de farmácia hospitalar (53; 23.7%). No que toca à experiência profissional em farmácia a maioria (83; 37.1%) tinha entre 1 a 5 anos de experiência.

3.2. Caracterização da formação académica

Como se pode verificar na tabela II, 107 (47.6%) dos profissionais viram o tema FG abordado na sua formação inicial enquanto 110 (48.9%) não tiveram informação sobre o tema durante a graduação. Após a formação inicial, apenas 33 profissionais receberam informação sobre FG, ou seja 14.7% da amostra. A vasta maioria dos profissionais de farmácia demonstraram que a FG deveria ser integrada nos conteúdos curriculares 196 (87.1%) assim como consideraram necessária mais formação sobre Farmacogenómica, 178 (79.1%).

Tabela II: Aspectos relevantes da formação e aplicação da FG

	Sim	Não	Sem opinião
A minha formação inicial integrou conteúdos curriculares de FG	107 (47,6%)	110 (48,9%)	7 (3,1%)
Após a formação inicial obtive formação em FG	33 (14,7%)	189 (84,0%)	2 (0,9%)
A FG deveria integrar os conteúdos curriculares da formação	196 (87,1%)	5 (2,2%)	23 (10,2%)
Considero necessária formação profissional em FG	178 (79,1%)	16 (7,1%)	29 (12,9%)

Da análise de resultados e pelo documentado na figura IV, foi possível inferir que a formação inicial determina a existência de conteúdos em FG, tendo-se encontrado uma associação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis ($p=0.001$). São os inquiridos que

frequentaram o Mestrado em Ciências Farmacêuticas (70,6%) e a Licenciatura em Farmácia (44,8%), que mais reportaram que os currículos integraram tópicos de FG.

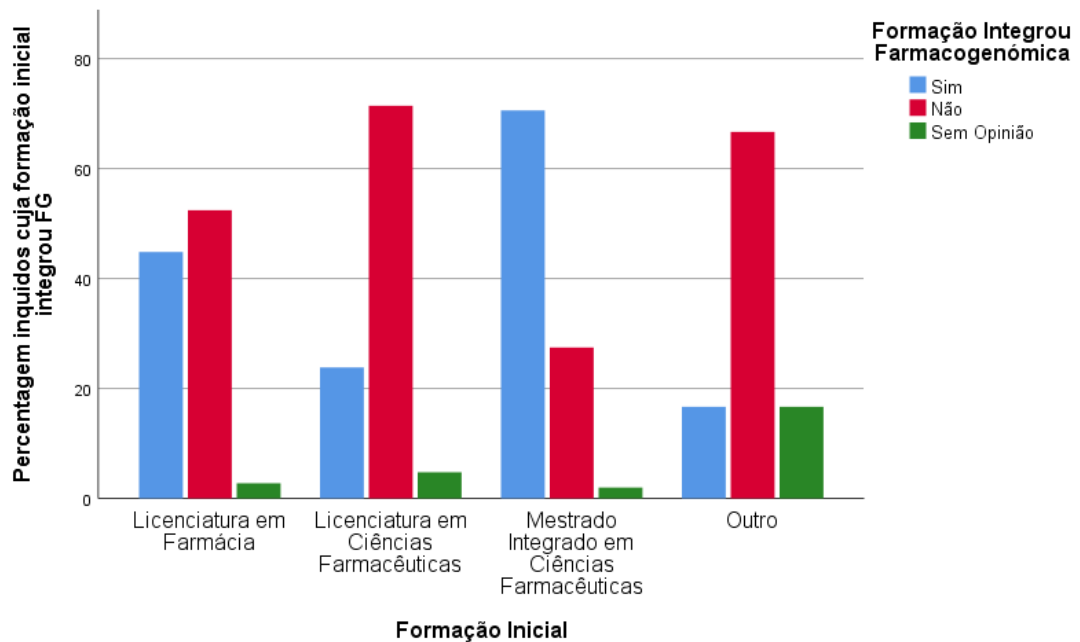


Figura IV: Relação entre a formação inicial dos profissionais de farmácia e o acesso a formação sobre FG na sua formação inicial ($p=0.001$).

Aplicando o teste de Fisher verificou-se que existem evidências estatísticas suficientes para afirmar que a idade ($p < 0,001$), e o ano de conclusão do curso ($p < 0,001$) estão relacionados com a formação ter integrado conteúdos de FG. Ou seja, os profissionais mais novos, principalmente os que terminaram após 2010, e com maior formação académica demonstraram ter experienciado maior contacto com a FG durante a formação inicial (tabela VII – Anexo V).

3.3 Caracterização da percepção sobre Farmacogenómica

Quando questionados sobre a percepção sobre a FG (figura V), a maior parte dos profissionais, 196 (87,9%) afirmou saber que as variações genéticas influenciam a resposta aos fármacos. Por outro lado, 134 (59,8%) dos profissionais inquiridos afirmaram não saber que os testes de FG são utilizados na seleção da terapêutica em Portugal, e 101 (45,3%) nos E.U.A.

Relativamente à capacidade dos profissionais de farmácia de identificarem fármacos cuja atividade terapêutica seja influenciada por polimorfismos genéticos, pode constatar-se a maioria não consegue proceder à identificação 126 (56.3%). O mesmo se verificou em relação à identificação de fontes de informação fidedignas sobre FG, em que 92 (41.4%) dos profissionais admite não ser capaz de o fazer.

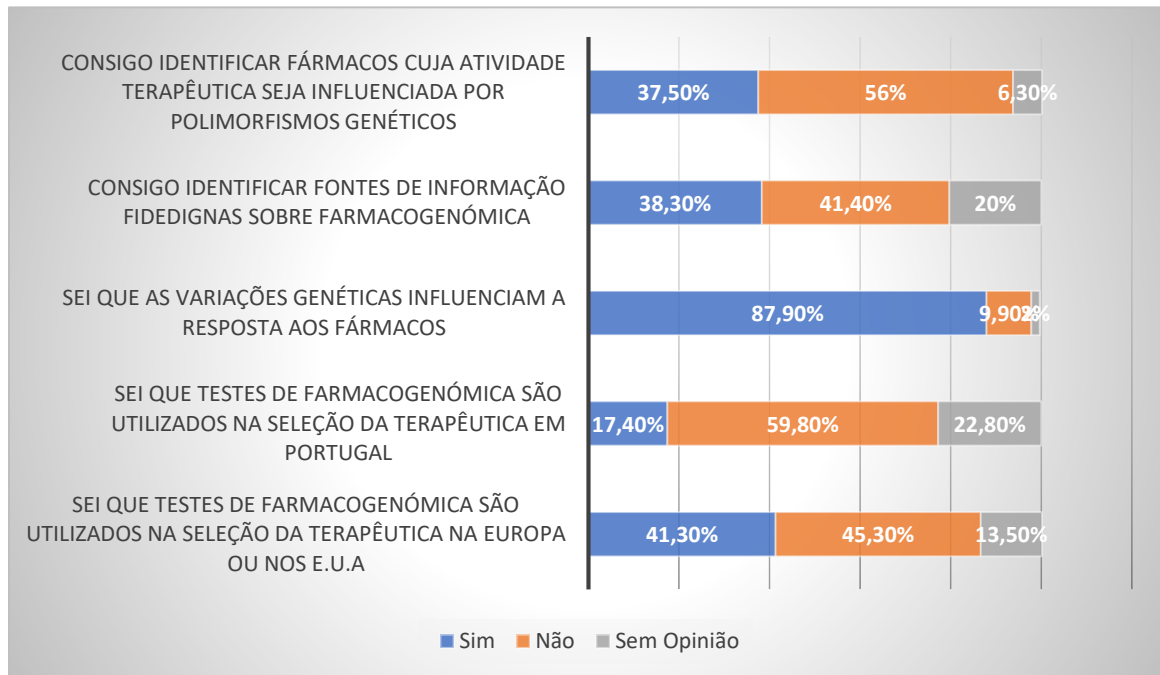


Figura V: Atitudes dos profissionais de Farmácia perante aspectos relacionados com a FG

Quando se tentou perceber quais as variáveis que influenciam esta autopercepção de conhecimento, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a capacidade de identificar fármacos influenciados por SNP e a obtenção de formação sobre a FG após a graduação inicial ($p < 0,001$). O mesmo se verificou com a primeira variável e o facto de a formação inicial ter integrado FG ($p = 0,036$). Como seria de esperar, os profissionais de farmácia que durante ou após o percurso académico tiveram acesso a conteúdos de FG, possuem maior capacidade para identificar fármacos que possam ter comprometida a sua eficácia terapêutica devido aos polimorfismos. Relativamente aos profissionais que após formação inicial obtiveram formação em FG, a maioria sabia que os testes de FG são utilizados na seleção da terapêutica em Portugal ($p = 0,019$).

Por outro lado, e apesar da idade ser um fator que possa influenciar a perceção sobre FG, não foi encontrada qualquer associação estatisticamente significativa entre estas variáveis e os escalões etários, a não ser com o facto da formação inicial ter integrado conteúdos de FG ($p < 0.001$) como se pode verificar na tabela VI – Anexo IV.

3.4 Experiência e aplicação da Farmacogenómica

Constatou-se que dos 224 inquiridos apenas 30 (13.3%) aplicam a FG na prática profissional. Utilizando teste de Fisher pode verificar-se que existe uma relação significativa entre estar ativo profissionalmente e a utilização da FG na sua prática profissional ($p=0,003$). A área profissional em que desenvolvem atividade também parece estar associada com a utilização da FG na prática profissional ($p=0,001$). As áreas em que os profissionais mais afirmaram utilizar a farmacogenómica foram Investigação & Desenvolvimento e Análises clínicas, como se pode verificar na figura VI.

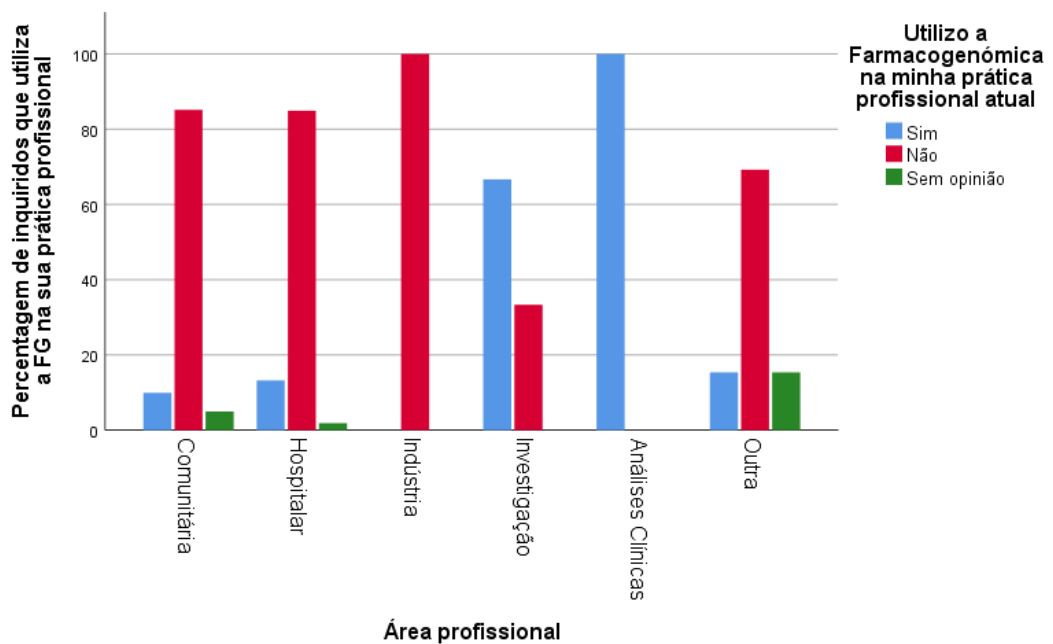


Figura VI: Relação entre a área profissional e a utilização da FG na prática profissional

Por outro lado, foi ainda possível verificar a existência de associação estatística entre a utilização da FG na prática profissional e a formação dos profissionais ter incluído conteúdos de FG ($p=0.038$), e com a formação em FG após a formação inicial ($p=0.04$), respetivamente.

3.5 Vantagens da aplicação da Farmacogenómica

Quando questionados sobre as vantagens relativas à aplicação da farmacogenómica, a maioria dos inquiridos (tabela III) apontou que a FG seria vantajosa no ajuste à terapêutica 187 (83.9%), seguido da seleção racional da terapêutica 175 (79.2%) e no evitar reações adversas a fármacos 175 (78.5%). De seguida apontaram a redução de custos em saúde 151 (64.7%) e o desenvolvimento de novos fármacos 163 (73.7%).

Tabela III: Vantagens enumeradas pelos inquiridos sobre as aplicações da Farmacogenómica na prática clínica

	Seleção racional da terapêutica	Ajuste à terapêutica	Evitar reações adversas a fármacos	Desenvolvimento de novos fármacos	Reduzir custos em Saúde
Nunca	5 (1.8%)	5 (2.2%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	4 (1.8%)
Raramente	11 (5.0%)	4 (1.8%)	8 (3.6%)	8 (3.6%)	18 (8.1%)
Às vezes	30 (13.6%)	27 (12.2%)	36 (16.6%)	47 (21.3%)	50 (22.4%)
Muitas vezes	90 (40.7%)	94 (42.2%)	95 (42.6%)	88 (39.8%)	75 (33.6%)
Sempre	85 (38.5%)	93 (41.7%)	80(35.9%)	75(33.9%)	76 (31.1%)
Sem resposta	3 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	1 (0.4%)
Total	224 (100%)				

A opinião dos profissionais sobre a redução dos custos com base na utilização da FG parece ser influenciada pelo grau académico, uma vez que se encontrou uma associação estatisticamente significativa entre estas variáveis ($p=0,015$). Neste sentido, observou-se que quanto mais elevado o grau académico maior a percepção que a FG ajudaria a reduzir os custos da terapêutica.

Por outro lado, a opinião dos profissionais sobre a selecção racional da terapêutica parece estar relacionada com a área profissional ($p=0,048$) e formação sobre FG após a graduação inicial ($p=0,028$). Isto é, a área profissional que os profissionais desenvolvem atualmente e o facto de obterem informação sobre a FG após a formação inicial estão relacionadas com a opinião de que a FG permitiria uma selecção racional da terapêutica.

3.6 Interesse e necessidades educacionais em Farmacogenómica

Da amostra composta por 224 profissionais de farmácia, apenas 222 (99.1%) respondeu à questão sobre o interesse em formação futura sobre FG. Destes duzentos e vinte e dois profissionais inquiridos, 203 (90.6%) demonstraram interesse em formação futura no tema, e 198 (89.2%) mostraram-se interessados em receber divulgação sobre cursos/*workshops*. Apesar disso, maioria dos profissionais 189 (84.4%) afirmou que após a formação inicial não obteve formação sobre FG.

Quando questionados sobre os temas que gostariam de ver abordados numa possível formação, os inquiridos selecionaram a informação atual sobre FG e identificação de variações genéticas associadas a fármacos exatamente na mesma proporção (194; 86.6%), seguido da identificação dos principais polimorfismos que influenciam a resposta aos fármacos como temas preferenciais (163; 72.8%), (figura VII).

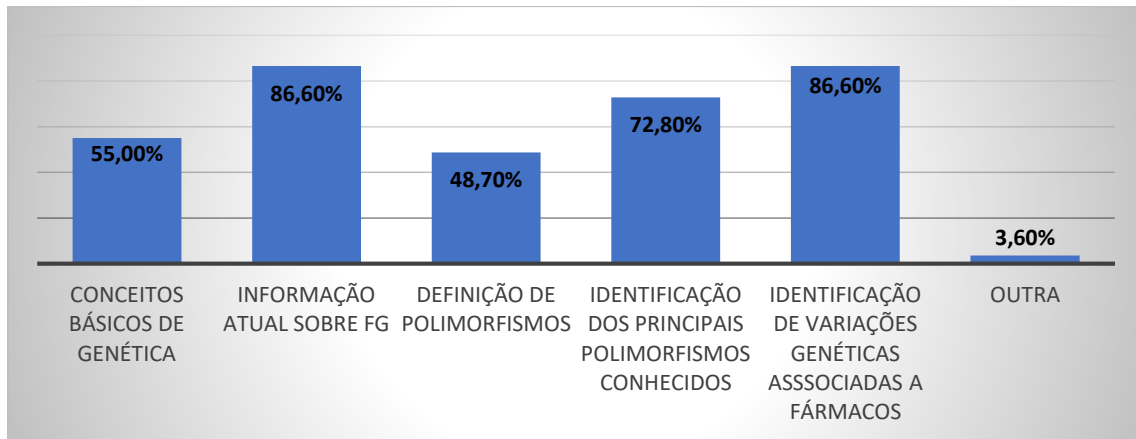


Figura VII: Tópicos preferenciais a serem abordados num possível curso de Farmacogenómica

Capítulo IV

Discussão e Conclusão

4. Discussão

4.1 Caracterização sociodemográfica, formação académica e atividade profissional

O estudo atual integrou uma amostra cuja média de idades da amostra foi de 31.21. Esta média de idades, jovem, pode dever-se ao facto do questionário em questão ter sido aplicado on-line e por este motivo, é possível que sejam os profissionais mais novos a aderirem mais fortemente a este método de recolha de dados. Esta mesma evidência foi encontrada em estudos similares (Formea et al., 2013; Yau & Haque, 2016; Yau & Health, 2016).

No que concerne à formação académica, alguns dos profissionais de farmácia inquiridos, após a formação inicial, prosseguiram o seu percurso académico. Destes profissionais uma elevada fracção da amostra obteve o grau de Mestre 37.5% e 0.9% o grau de Doutor. Estas evidências denotam um elevado interesse por parte dos inquiridos em formação e qualificação académica, nomeadamente na área da FG, tendo sido observada uma relação estatisticamente significativa entre a formação dos profissionais e considerarem a formação em FG necessária ($p=0.034$).

A maioria da amostra em questão é constituída por profissionais no ativo (95.5%); destes a grande maioria (62.9%) desenvolve funções em farmácia comunitária, e apenas 23.7% na farmácia hospitalar. Sabe-se que a maioria dos testes de FG são utilizados ao nível das análises clínicas e em investigação. Com a realização do estudo verificaram-se diferenças estatisticamente significativas para afirmar que a área profissional e a aplicação da FG na prática clínica estão relacionadas ($p=0.001$).

Os profissionais de farmácia inquiridos mostraram ter entre 1 a 5 anos de experiência profissional, o que é compreensível visto tratar-se de uma amostra relativamente jovem. Para melhor perceber o entendimento e aplicação da FG foi dividida a amostra em dois grupos: Profissionais que terminaram a formação inicial antes de 2010 e profissionais que terminaram após 2010, inclusive. Esta divisão realizou-se para tornar mais perceptível os resultados e poder comparar-se com estudos realizados anteriormente. Com esta separação foi possível constatar

que o ano de conclusão e a formação integrou FG estão associados ($p < 0.001$), isto é, após 2010 verificou-se que os profissionais de farmácia receberam formação sobre FG em maior número do que os que terminaram anteriormente, como espectável.

Na realização deste estudo, verificou-se que apenas 107 (47.8%) dos profissionais afirmam terem recebido formação sobre a FG no seu percurso académico. Depois da formação inicial apenas 33 (14.7%) receberam formação sobre FG. Com a realização deste trabalho apurou-se que a idade ($p=0,001$) e o grau académico ($p=0,018$) estão relacionados com a existência de formação em FG. Assim sendo, os profissionais mais novos, particularmente os que terminaram após 2010, com o grau académico mais elevado indicaram terem recebido formação em FG.

As evidências aqui encontradas são corroboradas em vários estudos. Um deles, publicado em 2016 avaliou o impacto da formação em FG em alunos de farmácia mostrando que a maioria (74%) apresentou um melhor entendimento sobre a FG após a formação (Kristin Wiisanen Weitzel, McDonough, et al., 2016). Este estudo revela a importância da formação em FG e é sobreponível com o encontrado noutros estudos (Katsanis, Dungan, Gilliss, & Ginsburg, 2013; Lee, Hudmon, & Joseph, 2015; Vernez, Salari, Ormond, & Lee, 2013).

No estudo realizado por Azevedo, A. et al (2012), que avaliou o conhecimento dos profissionais de farmácia comunitária do distrito do Porto que finalizaram o percurso académico antes e depois de 2000, pode constatar-se que após 2000 ($n=34$) os profissionais possuíam maior conhecimento sobre FG 20 (90%). Destes, 26 (54.2%) consideraram que a formação em FG era necessária e 23 (51.1%) denotaram maior interesse em formação em FG. Nesse mesmo estudo os autores verificaram uma associação estatisticamente significativa entre o índice de conhecimento e a formação sobre FG (Azevedo, 2012).

4.2 Experiência e aplicação da Farmacogenómica

Apesar do crescente avanço da FG continuam a surgir algumas barreiras para a sua aplicação (Relling & Evans, 2015), tais como insegurança devido à escassez de prática e desconhecimento sobre o tema, nomeadamente actualização sobre as novas descobertas científicas (Abul-husn, 2017; Burke & M.Kornglebel, 2015; Chasman et al., 2004; Formea et al., 2013).

No estudo atual, dos 224 inquiridos apenas 30 (13.3%) aplicam a FG na prática profissional. Estes 30 profissionais exercem atividade maioritariamente nas áreas de investigação e análises clínicas. O mesmo se apurou num estudo anteriormente publicado em que mais de metade (51,20%) dos inquiridos revelaram um baixo nível de prática apesar de demonstrarem uma boa atitude e conhecimento de FG (Yau & Haque, 2016). Em outro estudo desenvolvido na Europa 34.3% dos inquiridos mostrou que estava habituado a aplicar a FG, ao passo que um terceiro estudo, realizado com profissionais de farmácia holandeses, apenas 14.7% aplicou a FG (Guchelaar, 2017).

A baixa utilização da FG no atual estudo pode ser explicada por vários fatores, tais como necessidades educacionais e falta de incorporação destes recursos na prática clínica, como defendem variadíssimos autores. (Guttmacher, Porteous, & Mcinerney, 2007; Kuo et al., 2011; Mccullough et al., 2011a). De facto, um estudo publicado em 2017 mostrou que apesar da generalidade dos indivíduos ter interesse na utilização dos testes de FG, apresentavam, no entanto, dificuldades na sua aplicação e interpretação (Just et al., 2017). Um outro estudo mostrou que mais de 80% dos profissionais não tinha capacidade para analisar testes de FG (Mai et al., 2014).

Para testar esta hipótese, efetuamos um cruzamento da variável formação em FG e a aplicação da FG na prática, e encontramos uma associação estatisticamente significativa ($p=0.038$), o que poderá indicar que são os profissionais que obtiveram formação na área, que mais a utilizam na prática profissional. Um estudo publicado em 2015 no qual foram analisados 96 artigos sobre a FG, mais da metade destes demonstraram barreiras na utilização dos testes. As principais barreiras estão relacionadas com questões comerciais e tecnológicas, assim como falta de conhecimento em FG (Almomani, Hawwa, Goodfellow, Millership, & Mcelnay, 2015; Just et al., 2017). Segundo Mary V. Relling e William E. Evans a falta de diretrizes e guidelines mais claras é também uma limitação ao uso da FG (Relling & Evans, 2015). Outro dos fatores é a falta de estudos sobre o custo-benefício da FG, e os custos elevados dos testes genéticos (Buchanan et al., 2013).

4.3 Interesse e necessidades educacionais em Farmacogenómica

A grande maioria dos indivíduos da amostra em estudo 196 (87.5%) considerou que a FG deveria ser integrada nos conteúdos curriculares. Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com um estudo realizado em 2011, por Kristen McCullough e seus colaboradores pois verificou-se que 85% dos inquiridos concordou que os profissionais de Farmácia deveriam ter mais informação acerca da FG. Estes autores verificaram que os profissionais não têm autoconfiança, não se acham capacitados para aplicarem a FG, e tal pode dever-se à falta de formação adequada, aquando da sua formação académica (McCullough et al., 2011b). Nesse mesmo estudo averiguaram que quase metade (48,5%) dos seus entrevistados concordou que a FG é pertinente para a prática clínica (McCullough et al., 2011b). Um outro estudo realizado em Portugal por Azevedo, A em 2012, os resultados obtidos também vão de encontro aos deste estudo, uma vez que, 45 indivíduos (62.5%) da amostra afirmou que beneficiaria e tinha interesse na formação em FG (Azevedo, 2012).

Katja Susanne Just e a sua equipa em 2016 analisaram as atitudes, experiências e conhecimentos da FG de profissionais de saúde na Europa. Neste estudo verificou-se que existia um elevado interesse dos profissionais em realizarem formação em FG, uma vez que os inquiridos acreditavam na sua utilidade (C. Van Der Wouden, Cambon-Thomsen, & Erika, 2017; C. H. Van Der Wouden et al., 2016). Uma das razões apontadas estaria relacionada com incertezas na aplicação de testes de FG o que confirma estudos anteriormente publicados (McCullough et al., 2011a; Stanek et al., 2009). Por outro lado, outros estudos apontam para que seja a possibilidade de melhor poderem aconselhar o utente, que levou os profissionais a adquirem formação em FG, o futuro da educação em FG centra-se não só na aprendizagem de conceitos chave como polimorfismo mas também no ensino baseado no paciente, como abordá-lo e explicar-lhe o conceito da FG e dos testes farmacogenómicos (Metzger et al, 2006).

No estudo atual, verificou-se que quase a totalidade da amostra (90.6%) dos profissionais de farmácia tinha interesse na realização da formação, mas apenas uma minoria tinha frequentado algum tipo de formação após o período académico, 33 (14.7%). Dos 203 (90.6%) profissionais que demonstraram interesse em formação sobre FG 198 (89.2%) gostariam de receber divulgação

sobre a referida formação. Estes dados vão de encontro a estudos já publicados, nomeadamente os que se seguem descritos.

Um estudo de 2011, mais de 90% dos profissionais de farmácia mostraram-se interessados em aprender mais sobre FG. Destes, 66% correspondem a profissionais que terminaram a formação no ano de 2010 ou após (Mccullough et al., 2011a). Esta observação vai de encontro aos resultados no nosso estudo, em que se verificou que 203 (90.2%) pretendia receber formação sobre a FG e 134 (66%) terminaram o percurso académico inicial em 2010 ou pós esse ano. Da mesma forma, um teste aplicado a 700 profissionais de farmácia em 2011 demonstrou que, a grande maioria da amostra mostrou interesse em formação (90.5%) (Mary W Roederer, Marcia Van Riper, John Valgus, 2011).

Em 2013, dos 233 profissionais de farmácia que participaram num programa educacional a maioria (69%) demonstrou que a FG era importante no dia-a-dia de um profissional de farmácia. Com a realização da formação notou-se um aumento de 85% do conhecimento no tema. Apesar da formação os questionados mostraram ainda pouca confiança no tema. Os investigadores apontaram a complexidade do tema como uma das razões para a falta de conforto demonstrada (Formea et al., 2013).

Os profissionais de farmácia do nosso estudo na sua globalidade concordam que a FG deveria ser integrada nos conteúdos curriculares 196 (87.5%). Destes profissionais que concordam com a introdução da FG, uma grande maioria (92.8%) também apreciaria receber divulgação sobre FG. O mesmo já tinha sido descrito noutros estudos, em que os participantes na sua generalidade estavam dispostos a receber formação em FG (Mai et al., 2014; Mccullough et al., 2011a; Stanek et al., 2009).

4.4 Benefícios da utilização da Farmacogenómica na prática clínica

No que concerne aos benefícios da utilização da FG, observou-se no estudo atual, que o profissional de farmácia concorda que a FG seria vantajosa na redução dos custos em saúde (64.7%). Este resultado é, no entanto, semelhante ao reportado na literatura, nomeadamente no estudo de Mccullough et al. (2011) que reporta que 67.6% da amostra está de acordo com o facto

de a FG permitir um maior controlo nas despesas associadas ao desenvolvimento de novos fármacos, e 73,9 % na seleção racional da terapêutica (Mccullough et al., 2011b). No que toca à seleção racional da terapêutica, os dados da nossa amostra (79.2%) são concordantes com os obtidos em 2011. Seria espectável que os valores da nossa amostra fossem concordantes, ou mesmo superiores, tendo em conta a atualidade do estudo e o aumento de informação em FG (Gouveia, 2009; Mccullough et al., 2011b; Zhang et al., 2014).

No que concerne à perceção sobre FG, apenas uma pequena parte dos profissionais de farmácia inquiridos neste estudo (37.5%) reportam conseguir identificar fármacos cuja atividade terapêutica seja influenciada por polimorfismos genéticos. Apesar de baixo, este resultado é superior ao descrito por Mccullough et al (2011) em que 25,8% dos profissionais concordaram que teriam capacidade para identificar fármacos cuja atividade terapêutica seja influenciada por polimorfismos genéticos. Este ligeiro crescimento, pode ser devido a uma melhor e maior a por acesso à FG por parte dos profissionais de farmácia.

Relativamente à capacidade de identificar fontes de informação fidedignas sobre FG em 2011 apenas 4% do estudo de Mccullough et al (2011) admitiu ser capaz de o fazer, enquanto a nossa amostra reportou essa capacidade em 38.3% dos participantes. Esta observação pode ser sustentada pelo crescimento significativo das publicações na área e pelo acesso alargado a bases de dados atualizadas (Comer, 2016).

4.5 Tópicos apontados pelos profissionais como interessantes a desenvolver numa possível formação

No estudo atual, cerca de 90.2% da amostra demonstrou interesse em formação futura em FG. Este resultado é corroborado por variados estudos, que demonstra que quer os profissionais de farmácia, quer outros profissionais de áreas relacionadas com a saúde, têm cada vez mais interesse em formação em FG (Bank P, Guchelaar HJ, 2016; Formea et al., 2013; Guchelaar, 2017;

Lamba, 2012; Lee et al., 2015; Mary W Roederer, Marcia Van Riper, John Valgus, 2011; C. Van Der Wouden et al., 2017; Kristin W Weitzel et al., 2014b).

As temáticas mais apontadas por este estudo foram informação atual sobre FG, seguido se identificação de variações genéticas associadas a fármacos e identificação dos principais polimorfismos que influenciam a resposta aos fármacos. Estes conteúdos programáticos estão alinhados com o que é proposto a nível internacional. Outros conteúdos a incorporar numa possível formação seriam designadamente os princípios fundamentais de FG, alterações causadas por polimorfismos e a descrição testes utilizados em FG, como os conteúdos elementares de uma formação profissional (Formea et al., 2013).

Estudos realizados anteriormente em que os profissionais de farmácia foram avaliados e seguidamente sujeitos a formação em FG e novamente sujeitos a avaliação demonstraram que os profissionais aumentaram o seu conhecimento e confiança na implementação da FG na prática clínica (Metzger et al, 2006; Kristin Wiisanen Weitzel, Mcdonough, et al., 2016)

Neste âmbito, e atendendo à necessidade de atualizações periódicas sobre o tema devido aos avanços científicos, torna-se necessário incluir FG quer nos programas curriculares dos cursos de graduação, quer em curso de pós-graduação (Azevedo, 2012).

4.6 Limitações

Algumas limitações do estudo devem ser reconhecidas. A primeira prende-se com a dimensão amostral, uma vez que os resultados podem não representar com precisão a visão de um número elevado de profissionais de farmácias. Como o questionário foi colocado on-line, a amostra obtida foi maioritariamente jovem, com mais conhecimentos tecnológicos e que na sua maioria, terminou a formação inicial após 2010. Estes dados podem não representar a totalidade de profissionais de farmácia portugueses. Os profissionais inquiridos conheceram algumas informações sobre o foco do estudo, uma vez que o convite para o preenchimento do questionário continha o objetivo do trabalho, o que pode ter influenciado a sua resposta.

Apesar disso é seguro afirmar que os profissionais concordam que a aplicação da FG seria sem dúvida uma mais-valia, e estariam interessados em receber formação qualificada sobre o tema de forma a tornarem-se aptos para a colocar em prática a procura de uma melhor efetividade terapêutica com o menor risco possível.

Como existe uma necessidade de estudos europeus, especialmente sobre a implementação de FG na clínica, não foi possível extrapolar alguns dos dados obtidos, pois não há termo de comparação. O mesmo aconteceu com um estudo recente de Just et al publicado em 2017.

5. Conclusão

A tendência do estudo e da aplicação da FG é de crescimento, uma vez que, as evidências da sua implementação têm vindo a mostrar-se eficazes (Relling & Evans, 2015). Está comprovado que os testes Farmacogenómicos são benéficos. Torna-se assim essencial desenvolver recursos para que os profissionais possam aprender mais e melhor sobre o tema e se mantenham atualizados (Padgett, 2011).

O objetivo deste estudo foi, através de um inquérito por questionário, perceber a informação que os profissionais de farmácia possuíam sobre a FG, nomeadamente se a aplicação na prática diária e o seu interesse em formação futura.

Denotou-se um aumento da percepção da FG por parte dos profissionais de farmácia, sobretudo na última década, o que pode ser devido ao aumento das evidências científicas relativamente às vantagens do uso da FG. Apesar do avanço científico notado no que concerne à FG verifica-se que os profissionais apesar de possuírem alguma informação sobre a área, demonstram pouca confiança nos seus conhecimentos e gostariam de receber mais informação sobre o tema, o mesmo se tem verificado com outros profissionais de farmácia, especialmente os europeus.

A participação em formações sobre a temática abordada seria vantajoso para os profissionais de farmácia, assim sendo, seria interessante verificar se após a formação pretendida os profissionais em estudo demonstrariam mais informação sobre o tema e se seriam capazes de aplicar com mais frequência e melhor a FG na sua prática profissional de forma a incrementar a qualidade de vida dos utentes.

Verifica-se uma necessidade de estudos sobre o tema a nível europeu, bem como a nível nacional, especialmente no campo de implementação da FG na prática clínica, seria positivo o desenvolvimento de um desses estudos em Portugal.

Como conclusão final, a FG representa uma oportunidade e um desafio para os profissionais de saúde, nomeadamente para os profissionais de farmácia, devido ao seu desenvolvimento. Os

profissionais de farmácia, como especialistas do medicamento que são, têm um papel preponderante para aumentar a pesquisa e a aplicação na prática clínica.

6. Referências bibliográficas

- Abul-husn, N. S. (2017). Healthcare provider education to support integration of pharmacogenomics in practice: the eMERGE Network experience. *Pharmacogenomics*, 18(10), 1013–1025.
- Alving, Pe, C., & Cl, F. (1956). Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science Translation Medicine*, 124(3220), 484–485.
- Arno G. Motulsky, M. D. (1957). Drug Reactions, enzymes and biochemical genetics. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 7, 835–837.
- Azevedo, A. (2012). *O papel do farmacêutico nos estudos de Farmacogenética -Uma proposta para a Farmácia Comunitária*. Universidade Fernando Pessoa-Porto.
- Baietto, L., Corcione, S., Pacini, G., Perri, G. Di, Avolio, A. D., & Rosa, F. G. De. (2014). A 30-years Review on Pharmacokinetics of Antibiotics: Is the Right Time for Pharmacogenetics ? *Current Drug Metabolism*, 15, 581–598.
- Bank P, Guchelaar HJ, S. J. (2017). A nationwide survey of pharmacists' perception of PGx in the context of a CDS system containing PGx dosing recommendations. *Pharmacogenomics*, 18, 215–255.
- Bannur Z, Bahamas S, Salleh MZ, T. L. (2014). Pharmacogenomics Based Practice in Malaysia: The Attitude, Knowledge and Adoption by the Healthcare Professionals. *IMJM*, 13, 41–50.
- Buchanan, J., Wordsworth, S., & Schuh, A. (2013). Issues surrounding the health economic evaluation of genomic technologies. *Pharmacogenomics*, 14(15), 1833–47.
- Burke, W., & M.Kornglebel, D. (2015). Closing the Gap between Knowledge and Clinical Application: Challenges for Genomic Translation. *PLoS Genetics*, 11(2).
- Callegari-Jacques, S. (2003). *Bioestatística-Princípios e Aplicações*. Porto Alegre: Artmed.
- Carlquist, John F., et al. (2006). Genotypes of the Cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 22(3), 191–197.
- Carmo, H. D. de A. e, & Ferreira, M. M. (2002). *Metodologia da investigação*. Universidade Aberta (Vol. 147). Lisboa: Univ. Aberta.
- Chang, F., Yang, C. W., & Lu, W. (2006). Chronic wound: Pathogenesis and current treatments strategies: A unifying Hypothesis. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 28(11), 1259–1261.
- Chasman, D. I., Posada, D., Subrahmanyam, L., Cook, N. R., Stanton, V. P., & Ridker, P. M. (2004). Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *The journal of the American Medical Association*, 291(23), 2821–2827.
- Chen, J., Chao, Y., Bang, Y., Roca, E., & Chung, H. C. (2010). A phase I / II and pharmacogenomic study of pemetrexed and cisplatin in patients with unresectable , advanced gastric carcinoma, 27(8), 777–784.
- Chung, S.-J. (2010). Challenges for kinetic identification of variability associated with genetic polymorphisms of transporters. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 25(5), 409–10.
- Cohen, J. P. (2012). Overcoming regulatory and economic challenges facing pharmacogenomics. *New Biotechnology*, 29(6), 751–756.

- Consortium, T. I. H. G. S. (2000). *Help in accessing human genome information. Science (New York, N.Y.)*(Vol. 289).
- Cunha, G., Martins, M. do R., Sousa, R., & Oliveira, F. F. de C. N. (2007). *Estatística aplicada às ciências e tecnologias da saúde*. Lisboa: Lidel.
- Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres Humanos. (1975), *35*(55), 59–64.
- Deenen, M. J., et al. (2011). Part 1: background, methodology, and clinical adoption of pharmacogenetics. *The Oncologist*, *16*(6), 811–819.
- Dolan, M. E., Maitland, M. L., O'Donnell, P. H., Nakamura, Y., J. N. C., & Ratain, M. J. (2014). University of Chicago Center for Personalized Therapeutics: research, education and implementation science. *Pharmacogenomics*, *14*(12), 1383–1387.
- Dunnenberger, H. M., Crews, K. R., Hoffman, J. M., Caudle, K. E., Broeckel, U., Howard, S. C., ... Relling, M. V. (2015). Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current Programs in Five US Medical Centers. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *55*, 89–166.
- Elliot S. Vesell, J. G. P. (1968). Genetic control of drug levels in man: Antipyrine. *Science (New York, N.Y.)*, *161*(3836), 72–73.
- Evans, D. A. P., Manley, K. A., & McKusick, V. A. (1960). Genetic control of isoniazid metabolism in man. *British medical journal*, *2*(5197), 485–91.
- F. Vogel, Werner Buselmaier, W. Reichert, G. Kellermann, P. B. (1977). Human Genetic Variation in Response to Medical and Environmental Agents: Pharmacogenetics and Ecogenetics. Federal Republic of Germany.
- Fenech, A. G., Grech, G., & Lecturer, S. (2011). Pharmacogenetics: where do we stand? *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*, *(17)*, 25–33.
- Filipa, D., & Brás, R. (2017). *A deficiência no enzima Glicose-6-Fosfato Desidrogenase – Sensibilidade a fármacos*. Faculdade de Ciências e Tecnologia Departamento de Química e Farmácia-Algarve.
- Fonseca, F. (2014). *Farmacogenómica*. Universidade Fernando Pessoa-Porto.
- Formea, C. M., Nicholson, W. T., Mccullough, K. B., Berg, K. D., Berg, M. L., Cunningham, J. L., ... Stollings, J. L. (2013). Development and Evaluation of a Pharmacogenomics Educational Program for Pharmacists. *American Journal of Pharmaceutical Education*, *77*(1), 10.
- Gamazon, E. R., Zhang, W., Huang, R. S., Dolan, M. E., & Cox, N. J. (2009). A pharmacogene database enhanced by the 1000 Genomes Project. *Pharmacogenetics and Genomics*, *19*(10), 829–832.
- Gouveia, N. (2009). *Farmacogenética, Farmacogenómica: Realidades e Perspectivas na Prática Clínica*. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.
- Gurwitz, D., Lunshof, J. E., & Dedoussis, G. (2005). Pharmacogenomics Education: International Society of Pharmacogenomics Recommendations for Medical, Pharmaceutical, and Health Schools Deans of Education. *The Pharmacogenomics Journal*, *5*, 221–225.
- Hall, I. P., Blakey, J. D., & Hall, I. P. (2011). Current progress in pharmacogenetics Current progress in pharmacogenetics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *71*(6), 824–831.
- Johnson, J. (2014). Pharmacogenomics Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are

- we going? *Pharmacogenomics*, 14(7), 835–843.
- Johnson, J. A. (2016). Pharmacists should jump onto the clinical pharmacogenetics train. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 73(23), 2013–2016.
- Johnson, J. A., Burkley, B. M., Langae, T. Y., Clare-Salzler, M. J., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2012). Implementing personalized medicine: Development of a cost-effective customized pharmacogenetics genotyping array. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(437–439).
- Just, K. S., Steffens, M., Swen, J. J., Patrinos, G. P., Guchelaar, H.-J., & Stingl, J. C. (2017). Medical education in pharmacogenomics—results from a survey on pharmacogenetic knowledge in healthcare professionals within the European pharmacogenomics clinical implementation project Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(10), 1247–1252.
- Ketele, J.-M. de, & Roegiers, X. C. N.-001. . K. E. T. (1999). *Metodologia da recolha de dados. Epistemologia e sociedade* (Vol. 98). Lisboa: Instituto Piaget.
- Klein, M. E., Parvez, M. M., & Shin, J.-G. (2017). Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(9), 2368–2379.
- Korngiebel, D. M., Thummel, K. E., & Burke, W. (2017). Implementing Precision Medicine: The Ethical Challenges. *Trends in pharmacological sciences*, 38(1), 8–14.
- Lapointe, N. A., & Ginsburg, G. S. (2017). Primary care providers' use of pharmacist support for delivery of pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*, 18(4), 359–367.
- M., I.-S. (2001). Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *International medicine*, 250(3), 186–200.
- Ma, Q., & Lu, A. Y. H. (2011). Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 437–459.
- Mai, Y., Mitropoulou, C., Papadopoulou, E. X., & Vozikis, A. (2014). Critical appraisal of the views of healthcare professionals with respect to pharmacogenomics and personalized medicine in Greece. *Personalized Medicine*, 11(1), 15–26.
- Manolio, T. A., Murray, M. F., & Committee, I. C. (2014). The growing role of professional societies in educating clinicians in genomics. *Genetics in Medicine*, 16(8), 2013–2014.
- Metzger et al. (2006). Farmacogenética: Princípios, Aplicações E Perspectivas. *Medicina*, 39(4), 515.
- Mossman, K. (2007). The Wellcome Trust Case Control Consortium U.K. *Scientific American*, 50.
- Mukherjee, D., & Topol, E. J. (2003). Pharmacogenomics in Cardiovascular Diseases. *Current Problems in Cardiology*, 28(5), 317–347.
- Murteira, B., Ribeiro, C. S., Silva, J. A. e, & Pimenta, C. (2010). *Introdução à estatística* (J. Costa, Ed.). Lisboa: Escolar.
- Nebert, D. W. (1997). Pharmacogenetics: 65 candles on the cake. *Pharmacogenetics*, 7(6), 435–440.
- Neto, M. J. R. (2013). *Farmacogenética/Farmacogenómica*. Fernando Pessoa-Porto.
- Oliveira, A. G. de C. N. (2009). *Bioestatística, epidemiologia e investigação*. Lisboa: Lidel.

- Ortega, V. E., & Meyers, D. A. (2015). Pharmacogenetics: Implications of Race and Ethnicity on Defining Genetic Profiles for Personalized Medicine. *J Allergy Clin Immunol*, *133*(1), 16–26.
- Padgett, L. (2011). Pharmacogenomics in a community pharmacy: ACT now. *Journal of the American Pharmacists Association*, *51*(2), 189–193.
- Paula vicente, Elizabeth Reis, F. F. (2001). *Sondagens-A amostragem como factor decisivo de qualidade* (2ª). Lisboa: Sílabo.
- Qing Cheng, WenJian Yang, Susana C Raimondi, Ching-Hon Pui, M. V. R. & W. E. E. (2005). Karyotypic abnormalities create discordance of germline genotype and cancer cell phenotypes. *Nature Genetics*, *37*(8), 878–882.
- Raimundo, A., & Vicente, A. M. (2013, Fevereiro). Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina. *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP*, 10–11.
- Relling, M. V., & Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, *526*(7573), 343–50.
- Remsberg, C. M., Bray, B. S., Wright, S. K., Lazarus, P., & Daoud, S. S. (2017). Design, Implementation, and Assessment Approaches Within a Pharmacogenomics Course. *American journal of pharmaceutical education*, *81*(1), 11.
- S.Callegari-Jcques. (2003). *Bioestatística-Princípios e Aplicações*. Porto Alegre: Artmed.
- Scott, S. a. (2011). Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics Medicine*, *13*(12), 987–995.
- Shastry, B. S. (2006). Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *The Pharmacogenomics Journal*, *6*(1), 16–21.
- Shaughnessy, K. M. (2006). HapMap, pharmacogenomics, and the goal of personalized prescribing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(6), 783–786.
- Shin, J., Kayser, S. R., & Langaee, T. Y. (2009). Pharmacogenetics: From discovery to patient care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *66*(7), 625–637.
- Shuldiner, A. R., Palmer, K., Pakyz, R. E., Alestock, T. D., Maloney, K. A., O'Neill, C., ... Mcardle, P. F. (2014). Implementation of pharmacogenetics: The University of Maryland personalized anti-platelet pharmacogenetics program. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, *166*(1), 76–84.
- Song, J., & Shao, H. (2016). SNP Array in Hematopoietic Neoplasms: A Review. *Microarrays (Basel, Switzerland)*, *5*(1).
- Taber, J., & Press, D. (2014). Pharmacogenomic knowledge gaps and educational resource needs among physicians in selected specialties. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *7*, 145–162.
- Thuerlauf, N., & Lunkenheimer, J. (2006). The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *256*(5), 287–293.
- Weitzel, K. W., Aquilante, C. L., Samuel Johnson, & Kisor, D. F. (2016). Educational strategies to enable expansion of pharmacogenomics-based care. *Am J Health-Syst Pharm*, *73*(23), 1986–1999.
- Weitzel, K. W., Elsey, A. R., Langaee, T. Y., Burkley, B., Nessler, D. R., Obeng, A. O., ... Johnson, J. A. (2014). Clinical Pharmacogenetics Implementation: Approaches, Successes, and Challenges. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, *67*, 56–67.
- Weitzel, K. W., McDonough, C. W., Elsey, A. R., Burkley, B., Cavallari, L. H., & Johnson, A. (2016). Effects of Using Personal Genotype Data on Student Learning and Attitudes in a Pharmacogenomics Course. *American Journal of*

Pharmaceutical Education, 80(7), 122.

Whitehouse, D., & Rapley, R. (2012). *Molecular and Cellular Therapeutics. Molecular and Cellular Therapeutics*. John Wiley & Sons.

Yamamoto, N., Takeda, Y., Isobe, H., Ogura, T., Yokoyama, A., & Watanabe, K. (2009). Phase I / II Pharmacokinetic and Pharmacogenomic Study of UGT1A1 Polymorphism in Elderly Patients With Advanced Non – Small Cell Lung Cancer Treated With Irinotecan. *nature publishing group*, 85(2), 149–154.

Yau, A., & Haque, M. (2016). Pharmacogenomics: Knowledge, Attitude and Practice among Future Doctors and Pharmacists—A Pilot Study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(2), 141–145.

Yau, A., & Health, E. (2016). Pharmacogenovigilance in Drug Safety: Knowledge, Attitudes and Practice Among Final-Year Medical and Pharmacy Students in Peninsular Malaysia. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 8(1), 446–449.

Zhang, S. C., Bruce, C., Hayden, M., & J., M. R. (2014). Public Perceptions of Pharmacogenetics. *Pediatrics*, 133(5), 689–694.

Zierhut, H. A., Campbell, C. A., Mitchell, A. G., Lemke, A. A., Mills, R., & Bishop, J. R. (2017). Collaborative Counseling Considerations for Pharmacogenomic Tests. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(9), 990–999.

Capítulo V–Anexos

7. Anexos

Anexo I

Figura VIII-Questionário

A Perspetiva do Profissional de Farmácia sobre a Farmacogenómica e a sua implementação em Portugal

Caro Profissional de Farmácia,

No âmbito de um projeto e trabalho de investigação do Mestrado em Aconselhamento e Informação em Farmácia da Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto, solicito a V/colaboração na disseminação e preenchimento do questionário "A Perspetiva do Profissional de Farmácia sobre a Farmacogenómica e a sua implementação em Portugal", que tem como objetivo avaliar a perceção sobre a Farmacogenómica e as suas potencialidades de aplicação em Portugal.

Qualquer informação fornecida por si será tratada de forma agregada, mantendo-se total confidencialidade sobre os dados que nos fornecer. Responda, por favor, com seriedade.

Muito obrigada pela V/ colaboração.

Daniela Bessa

daniela.bessa17@hotmail.com

*Obrigatório

1. Consentimento informado *

Marcar tudo o que for aplicável.

Compreendi a informação transmitida e autorizo a divulgação dos dados transmitidos.

Caracterização sociodemográfica e actividade profissional

2. Género

Marcar apenas uma oval.

Masculino

Feminino

3. Idade

4. Indique a sua formação inicial

Marcar apenas uma oval.

- Licenciatura em Farmácia
- Licenciatura em Ciências Farmacêuticas
- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
- Outro

5. Indique o último grau académico obtido

Marcar apenas uma oval.

- Bacharelato
- Licenciatura
- Mestrado
- Doutoramento
- Outro

6. Indique o ano de conclusão do curso acima indicado

7. Encontra-se no momento a exercer alguma atividade profissional?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

8. Em que Distrito do País exerce a sua atividade profissional?

Marcar apenas uma oval.

- Aveiro
- Beja
- Braga
- Bragança
- Castelo Branco
- Coimbra
- Évora
- Faro
- Guarda
- Leiria
- Lisboa
- Portalegre
- Porto
- Santarém
- Setúbal
- Viana do Castelo
- Vila Real
- Viseu
- Região Autónoma dos Açores
- Região Autónoma da Madeira

9. Qual a área em que exerce atividade profissional?

Marcar apenas uma oval.

- Farmácia comunitária
- Farmácia Hospitalar
- Indústria
- Investigação & Desenvolvimento (I&D)
- Análises clínicas
- Outra

10. Indique há quantos anos desenvolve a sua atividade profissional?

Marcar apenas uma oval.

- Menos que 1 ano
- 1 a 5 anos
- 6 a 10 anos
- 11 a 20 anos
- Mais de 20 anos

Noções sobre a formação e utilização da farmacogenómica pelos profissionais de Farmácia

A farmacogenómica envolve o estudo da influência das variações genéticas na previsão da resposta à terapêutica e dos efeitos adversos (Relling & Evans, 2015).

11. Relativamente à formação sobre Farmacogenómica responda às seguintes questões
Marcar apenas uma oval por linha.

	Sim	Não	Sem opinião
A minha formação inicial integrou conteúdos curriculares de Farmacogenómica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Após a minha formação inicial obtive formação sobre a Farmacogenómica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A Farmacogenómica deveria integrar os conteúdos curriculares da formação em Farmácia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero ser necessária formação profissional em Farmacogenómica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12. Relativamente à utilização da Farmacogenómica responda às seguintes questões:
Marcar apenas uma oval por linha.

	Sim	Não	Sem opinião
Utilizo a Farmacogenómica na minha prática profissional atual	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Consigo identificar fármacos cuja atividade terapêutica seja influenciada por polimorfismos genéticos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Consigo identificar fontes de informação fidedignas sobre Farmacogenómica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sei que as variações genéticas (ou polimorfismos genéticos) influenciam a resposta aos fármacos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sei que testes de Farmacogenómica são utilizados na seleção da terapêutica na Europa ou nos E.U.A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sei que testes de Farmacogenómica são utilizados na seleção da terapêutica em Portugal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

13. Na sua opinião, a Farmacogenómica quando usada deverá permitir:

Marcar apenas uma oval por linha.

	Nunca	Raramente	Às vezes	Muitas Vezes	Sempre
Seleção racional da terapêutica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ajuste à terapêutica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Evitar reações adversas a fármacos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desenvolvimento de novos fármacos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reduzir custos em Saúde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Interesse em formação futura sobre Farmacogenómica

A tendência do estudo e da aplicação da farmacogenómica é de crescimento, uma vez que as evidências da sua implementação têm vindo a mostrar-se eficazes (Relling & Evans, 2015)

14. Teria interesse, enquanto profissional de saúde, em frequentar um curso/workshop sobre Farmacogenómica?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

15. Ao frequentar um curso de Farmacogenómica gostaria de ver abordados/desenvolvidos os seguintes tópicos:

Marcar tudo o que for aplicável.

- Conceitos básicos de genética
 Informação actual sobre farmacogenómica
 Definição de polimorfismos
 Identificação dos principais polimorfismos conhecidos
 Identificação de variações genéticas associadas a fármacos
 Outra

16. Se respondeu "outra" na questão anterior, especifique os conteúdos:

17. Gostaria de receber divulgação sobre um curso de formação em Farmacogenómica?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

Anexo II

Tabela IV- Caracterização das Variáveis

Questões	Tipo de Variáveis	Categoria
Idade	Quantitativa Escalar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Feminino ▪ Masculino
Formação Inicial	Qualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Licenciatura em Farmácia ▪ Licenciatura em Ciências Farmacêuticas ▪ Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas ▪ Outro
Grau académico	Qualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacharelato ▪ Licenciatura ▪ Mestrado ▪ Doutoramento ▪ Outro
Ano de conclusão do curso	Quantitativa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antes de 2010 ▪ Igual ou posterior a 2010
Atividade Profissional	Qualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sim ➤ Não
Área Profissional	Qualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Farmácia Comunitária ❖ Farmácia Hospitalar ❖ IGD ❖ Análises Clínicas ❖ Outro
Anos Experiência	Quantitativa Escalar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menos de 1 ▪ 1-5 ▪ 6-10 ▪ 11-20 ▪ Mais de 20

	Qualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sim ➤ Não ➤ Sem opinião
Percepções sobre a farmacogenómica	Qualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizo a FG na minha prática profissional atual • Consigo identificar fármacos cuja atividade terapêutica seja influenciada por polimorfismos genéticos • Consigo identificar fontes de informação fidedignas sobre FG • Sei que as variações genéticas (ou polimorfismos genéticos) influenciam a resposta aos fármacos • Sei que testes de FG são utilizados na seleção da terapêutica na Europa ou nos E.U.A • Sei que testes de FG são utilizados na seleção da terapêutica em Portugal
Aplicabilidade da FG na clínica		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Seleção racional da terapêutica ✓ Ajuste à terapêutica ✓ Evitar reações adversas ✓ Desenvolvimento de novos fármacos ✓ Reduzir custos em saúde
Formação em FG		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sim ➤ Não

Anexo III

Tabela V: Distribuição dos dados sociodemográficos da amostra em estudo

Características		Resposta n=224
Sexo	Masculino	40 (17.9%)
	Feminino	183 (81.7%)
	Não respondeu	1 (0.4%)
Idade	Anos (DP)	31.21 (±9.5)
Formação Inicial	Licenciatura em Farmácia	145 (64.7%)
	Licenciatura em Ciências Farmacêuticas	21 (9.4%)
	Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas	51 (22.8%)
	Outro	6 (2.7%)
	Não respondeu	1 (0.4%)
Grau académico	Bacharelato	1 (0.4%)
	Licenciatura	131 (58.5%)
	Mestrado	84 (37.5%)
	Doutoramento	2 (0.9%)
	Outro	5 (2.2%)
	Não respondeu	1 (0.4%)
Atividade Profissional	Sim	214 (95.5%)
	Não	9 (4.0%)
	Não respondeu	1 (0.4%)
	Farmácia comunitária	141 (62.9%)
	Farmácia Hospitalar	53 (23.7%)
	Indústria	4 (1.8%)
	Investigação & Desenvolvimento (I&D)	6 (2.7%)

Área em que exerce atividade profissional	Análises Clínicas	1 (0.4%)
	Outra	13 (5.8%)
	Não respondeu	6 (2.7%)
Anos Experiência	Menos de 1 ano	36 (16.1%)
	1-5 anos	83 (37.1%)
	6-10 anos	40 (17.9%)
	11-20 anos	34 (15.2%)
	Mais de 20 anos	25 (11.2%)
	Não respondeu	6 (2.7%)
	Total	224

Anexo IV

Tabela VI: Percepção sobre FG por escalões etários

Afirmações sobre a Farmacogenómica	Idade em Classes			<i>p</i>
	22-25	26-29	40-69	
Formação Integrou FG	38 (36.9%)	61 (59.2%)	4 (3.9%)	0.00
Após formação inicial obtive formação sobre a FG	7 (22.6%)	16 (51.6%)	8 (25.8%)	0.058
A FG deveria integrar os conteúdos curriculares	59 (29.2%)	103 (55.7%)	28 (15.1%)	0.820
Considero necessária a formação em FG	46 (27.5%)	95 (56.9%)	26(15.6%)	0.403
Utilizo a FG na minha prática profissional atual	8 (29.6%)	14 (5.19%)	5 (18.4%)	0.970
Consigo identificar fármacos cuja atividade terapêutica seja influenciada por polimorfismos genéticos	24 (30.0%)	43 (53.8%)	13(16.2%)	0.908
Consigo identificar fontes de informação fidedignas sobre FG	27 (34.2%)	39 (49.4%)	13(16.5%)	0.154
Sei que as variações genéticas influenciam a resposta aos fármacos	52 (28.1%)	101 (54.6%)	32(17.3%)	0.693
Sei que testes de FG são utilizados na seleção da terapêutica na Europa ou nos E.U.A	21 (24.7%)	47 (55.3%)	17(20.0%)	0.445
Sei que testes de FG são utilizados na seleção da terapêutica em Portugal	10 (28.6%)	17 (48.6%)	8 (22.9%)	0.740
Interesse em formação sobre FG	56 (29.2%)	105 (54.7%)	31 (16.1%)	0.564

Anexo V

Tabela VII: Relação de algumas afirmações sobre a farmacogenómica e o ano de conclusão da Graduação inicial

Afirmações sobre a Farmacogenómica	Ano de conclusão da Formação		P
	Anterior a 2010 (n=81)	Posterior a 2010 (n=144)	
Formação Integrou FG	22 (20.6%)	85 (79.4%)	P<0.001
Após formação inicial obtive formação sobre a FG	15 (45.5%)	18 (54.5%)	0.198
A FG deveria integrar os conteúdos curriculares	70 (35.7%)	126 (64.3%)	0.226
Considero necessária a formação em FG	66 (37.1%)	112 (62.9%)	0.427
Utilizo a FG na minha prática profissional atual	11 (36.7%)	19 (63.3%)	1.000
Consigo identificar fármacos cuja atividade terapêutica seja influenciada por polimorfismos genéticos	26 (31.0%)	58 (69.0%)	0.547
Consigo identificar fontes de informação fidedignas sobre FG	23 (27.1%)	62 (72.9%)	0.03
Sei que as variações genéticas influenciam a resposta aos fármacos	71 (36.2%)	125 (63.8%)	0.955
Sei que testes de FG são utilizados na seleção da terapêutica na Europa ou nos E.U.A	39 (42.4%)	53 (57.6%)	0.180
Sei que testes de FG são utilizados na seleção da terapêutica em Portugal	17 (43.6%)	22 (56.4%)	0.278
Interesse em formação sobre FG	69 (34.0%)	134 (66.0%)	0.149