

***IMPORTÂNCIA DO ENSINO DA FARMACOGENÉTICA E DA
FARMACOGENÓMICA: CARACTERIZAÇÃO CURRICULAR DOS MESTRADOS
INTEGRADOS EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, EM PORTUGAL***

Pedro Miguel Ferreira Batista

Dissertação
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha
Doutora Maria Luís Moral Westerman Cardoso

***IMPORTÂNCIA DO ENSINO DA FARMACOGENÉTICA E DA
FARMACOGENÓMICA: CARACTERIZAÇÃO CURRICULAR DOS MESTRADOS
INTEGRADOS EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, EM PORTUGAL***

Pedro Miguel Ferreira Batista

Dissertação
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha
Doutora Maria Luís Moral Westerman Cardoso

**Importância do ensino da farmacogenética e da farmacogenómica:
Caracterização curricular dos Mestrados Integrados em Ciências
Farmacêuticas, em Portugal**

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Universidade do Algarve, Julho de 2021

(Pedro Miguel Ferreira Batista)

Copyright © Pedro Miguel Ferreira Batista

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedico esta dissertação ao meu anjo da guarda
- a minha avó MARIA JOSEFINA GERTRUDES MATIAS

“Acredite que você pode e já estará a meio caminho de o conseguir.”

- Theodore Roosevelt

Agradecimentos

Começo por agradecer à Universidade do Algarve e a todos os companheiros de curso com quem me cruzei ao longo deste agradável percurso, pela cooperação e ajuda, em todos os trabalhos e relatórios e, todos os momentos passados fora da universidade em atividades de lazer. A todos os docentes que contribuíram para a minha formação e em especial aos que mais de perto nos acompanham no final deste trajeto, os tutores de estágio e às minhas orientadoras de tese, a Doutora Maria Luís Cardoso e a Professora Doutora Ana Margarida Advinha que me acompanharam durante a realização deste último trabalho, pelo conhecimento, confiança e motivação transmitidos. Agradeço também a todos que ajudaram, através das suas respostas ao questionário, ou de outra forma, à conclusão do presente estudo. Uma menção honrosa para o hospital do Barreiro e para a Farmácia Nunes em Alcochete que aceitaram o meu estágio, e para o Dr. Nuno e a Dra. Sónia da Farmácia Nunes, pela sua disponibilidade, apoio e amizade. Obrigado a todos que fizeram parte da minha formação como profissional.

Desejo ainda agradecer à minha família e amigos mais próximos, em especial aos meus afilhados, por todos os momentos passados, pelos risos e alegrias, à Filipa, por todos os raspanetes que me chamavam à atenção, por ter sido o meu despertador, por todos os apontamentos pelos quais estudei, por todos os momentos vividos e pela amizade, e à Flávia por todo o apoio incondicional, pelos conselhos, pelas palavras amigas e boa energia que a caracterizam. À minha namorada que é quem mais me atura, agradeço por estar sempre a meu lado independentemente da situação, por todos os dias demonstrar o seu amor e o seu apoio. Agradeço ainda aos meus pais que sempre me acompanharam e apoiaram em todas as minhas decisões, à minha mãe, que tão triste ficou quando soube que o filho ia sair de casa e que de tão longe nunca deixou que me faltasse nada, sobretudo a sua presença, pelo esforço, compreensão e valores transmitidos, e à minha avó, que está sempre comigo, por todo o seu amor. Um muito obrigado a todos que contribuíram para a minha formação como ser humano.

Por fim agradeço toda a sorte que tenho, pelo milagre da vida, pela minha saúde, por ser um privilegiado.

Resumo

A medicina personalizada constitui um dos principais fatores de diferenciação dos cuidados de saúde. Neste contexto, a farmacogenómica e a farmacogenética integram-se como importantes ferramentas, com vista à obtenção da melhor terapêutica.

A farmacogenómica é a disciplina que se encarrega do estudo da relação entre a variabilidade na expressão genética e a resposta individual à terapêutica farmacológica.

A formação e competências nesta área são necessidades cada vez mais prementes, e os farmacêuticos podem acrescer inúmeras mais-valias no enriquecimento curricular e profissional nesta área específica, assim, esta dissertação apresenta como objetivo a identificação e caracterização curricular dos Mestrados Integrados em Ciências Farmacêuticas, em Portugal, através de dois métodos, com vista a um maior conhecimento da realidade da formação em farmacogenómica.

Este foi o primeiro estudo que visou fazer uma revisão curricular ao ensino da farmacogenómica em Portugal, dos planos de estudo avaliados, 57,2% apresentam uma unidade curricular independente dedicada ao estudo da farmacogenómica, 28,6% abordam a temática noutras unidades curriculares, e 14,3%, não aborda no seu plano de estudos a farmacogenómica. A análise direta, através de questionário dirigido aos finalistas, apurou que 87% dos mesmos concorda que a farmacogenómica constitui uma área importante das ciências farmacêuticas, 46% concorda que poderá vir a ser parte da sua profissão enquanto farmacêutico(a), e quase a totalidade dos finalistas tem altas expectativas na melhora da farmacoterapia com recurso à farmacogenómica. Apesar de 82% dos finalistas acharem que deveriam ter conhecimentos substanciais de farmacogenómica, apenas 36% achou que esta tinha sido uma componente relevante do seu mestrado integrado em ciências farmacêuticas.

Existem ainda algumas barreiras à implementação da farmacogenómica, espera-se, no entanto, que uma forte componente educativa nesta área possa ajudar na sua implementação. Para tal foram feitas recomendações ao ensino pré-graduado, com base em recomendações internacionais.

Palavras chave: Farmacogenética, farmacogenómica, Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Portugal, revisão curricular.

Abstract

Personalized medicine is one of the main differentiating factors in healthcare. In this context, pharmacogenomics and pharmacogenetics are integrated as important tools, aiming to obtain the best therapy.

Pharmacogenomics is the science that studies the relationship between variability in gene expression and individual response to pharmacological therapy.

Training and skills in this area are increasingly important needs, and pharmacists can add countless benefits in the curricular and professional enrichment in this specific area, thus, this dissertation aims to identify and characterize the curriculum of Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences, in Portugal, through two different methods, with the objective of a greater knowledge of the reality of education in pharmacogenomics.

This was the first study that aimed to make a curricular review of the teaching of pharmacogenomics in Portugal, of the evaluated study plans, 57.2% present an independent curricular unit dedicated to the study of pharmacogenomics, 28.6% address the theme in other curricular units, and 14.3% do not address pharmacogenomics in their study plan.

Direct analysis, through a questionnaire addressed to the finalists, found that 87% of them agree that pharmacogenomics is an important area of pharmaceutical sciences, 46% agree that it could become part of their profession as a pharmacist, and almost all finalists have high expectations in the use of pharmacogenomics to improve pharmacotherapy. Although 82% of finalists felt they should have substantial knowledge of pharmacogenomics, only 36% felt that it had been a relevant component of their curriculum.

There are still some barriers to the implementation of pharmacogenomics, it is hoped, however, that a strong educational component in this area can help with its implementation. For this purpose, recommendations were made to undergraduate education, based on international recommendations.

Keywords: Curriculum review, pharmacogenetics, pharmacogenomics, pharmacy school, Portugal,

Índice Geral

Agradecimentos	vi
Resumo	vii
Abstract	viii
Índice Geral	ix
Índice de Apêndices	xi
Índice de Figuras.....	xii
Índice de Tabelas	xiv
Lista de Abreviaturas	xv
1. Introdução.....	1
2. Enquadramento Teórico	5
2.1. <i>Farmacogenómica – do favismo ao século XXI</i>	5
2.2. <i>Genética – uma base para a farmacogenómica</i>	6
2.3. <i>Farmacogenómica - uma ferramenta multifacetada</i>	8
2.4. <i>Testes farmacogenéticos</i>	11
2.5. <i>Uso e interpretação dos testes farmacogenéticos</i>	13
2.6. <i>A importância do papel do farmacêutico</i>	14
2.7. <i>Formatos para a formação em farmacogenómica</i>	18
2.8. <i>Investigação farmacogenómica em Portugal</i>	21
2.9. <i>Barreiras à implementação da farmacogenómica</i>	23
2.10. <i>Plano de implementação farmacogenómica</i>	24
2.11. <i>Fontes de informação farmacogenómica</i>	25
3. Revisão Descritiva da Literatura	29
4. Método	39

4.1. <i>Método Indireto</i>	40
4.2. <i>Método Direto</i>	41
4.3. <i>Apresentação e Discussão de Resultados</i>	45
4.4. <i>Considerações Finais</i>	87
5. <i>Conclusões e Perspetivas Futuras</i>	89
6. <i>Referências Bibliográficas</i>	91
Glossário.....	105
Apêndices	xvii
<i>Apêndice I</i>	xvii

Índice de Apêndices

Apêndice I Questionário Percepções dos Estudantes Finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas relativamente à Farmacogenómica/Farmacogenética	xvii
---	------

Índice de Figuras

Figura 1.1 Estrutura global da tese.	4
Figura 2.1 Transição da prática de One Size Fits All, da medicina tradicional, para a perspectiva de uma medicina personalizada.	11
Figura 4.1 Análise direta e indireta do estudo. Adaptado de Quanticate – The Clinical Data Experts (108).	39
Figura 4.2 Representação em caixa de bigodes das respostas relativas à idade dos respondentes.	70
Figura 4.3 Representação gráfica e percentual do sexo do participante.	70
Figura 4.4 Região de residência (NUTS-II) dos participantes do questionário.	71
Figura 4.5 Percentagens dos inquiridos relativamente às instituições onde estudam Ciências Farmacêuticas.	73
Figura 4.6 Respostas dos finalistas inquiridos relativas às percepções da presença de uma UC dedicada à genética humana.	73
Figura 4.7 Representação gráfica e percentual das respostas dos finalistas inquiridos relativa à presença de uma UC específica dedicada à farmacogenómica e o seu carácter, obrigatório ou opcional.	74
Figura 4.8 UC que abordam a temática da farmacogenómica nos diferentes planos de estudos das instituições que ministram o curso de MICF segundo respostas dos finalistas dos mesmos.	75
Figura 4.9 Percepções dos finalistas acerca da importância da PGx nas CF.	76
Figura 4.10 Percepções dos finalistas relativas à integração da PGx na sua atividade enquanto farmacêutico.	76
Figura 4.11 Previsão dos finalistas acerca do confronto com questões farmacogenómicas.	77
Figura 4.12 Perguntas no âmbito das vantagens do uso da PGx. Percepções dos finalistas.	78
Figura 4.13 Atitudes face à formação. Devem os finalistas ter conhecimentos substanciais na área da PGx?Respostas dos mesmos.	78
Figura 4.14 Respostas dos finalistas acerca da relevância da PGx no plano de estudos do seu MICF.	79

Figura 4.15 Deve a PGx constituir uma UC do MICF? Atitudes dos alunos finalistas face à	79
Figura 4.16 Interesse dos finalistas do MICF em Portugal em aprofundar conhecimentos farmacogenómicos.	80
Figura 4.17 Respostas dos finalistas dos vários MICF relativas à sua autorrelatada prontidão para uso da farmacogenómica na prática clínica.	81
Figura 4.18 Questão de avaliação de conhecimentos acerca da farmacogenómica: "Diferenças subtis no genoma de uma pessoa podem ter um grande impacto na resposta a medicamentos"?	81
Figura 4.19 Questão de avaliação de conhecimentos acerca da farmacogenómica: "Existem testes farmacogenéticos para a maioria dos medicamentos"?	82
Figura 4.20 Capacidade autorrelatada dos finalistas para a recomendação de testes farmacogenéticos.	83
Figura 4.21 Capacidade autorrelatada dos finalistas para a interpretação de testes farmacogenéticos.	84
Figura 4.22 Capacidade autorrelatada dos finalistas para identificar alternativas terapêuticas ou mudanças de posologia com base em resultados de testes farmacogenéticos.	84
Figura 4.23 Conhecimentos autorrelatados dos finalistas acerca de orientações internacionais sobre testes farmacogenéticos.	85

Índice de Tabelas

Tabela 2.1 Exemplos de fármacos com orientações farmacogenéticas.	9
Tabela 3.1 Competências farmacêuticas e farmacogenómicas (98).	35
Tabela 3.2 Exemplos de tópicos e atividades letivas.	35
Tabela 4.1 Operacionalização de variáveis relativas ao método indireto.	40
Tabela 4.2 Formulário: Perceções dos Estudantes Finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas relativamente à Farmacogenómica/Farmacogenética.	41
Tabela 4.3 Operacionalização de variáveis relativas ao método direto.	44
Tabela 4.4 Análise por termos nas FUC da primeira instituição (F1).	46
Tabela 4.5 Descrição das UC da F1 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.	47
Tabela 4.6 Análise por termos nas FUC da segunda faculdade (F2).	50
Tabela 4.7 Descrição das UC da F2 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.	51
Tabela 4.8 Análise por termos nas FUC da terceira faculdade (F3).	53
Tabela 4.9 Descrição das UC da F3 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.	54
Tabela 4.10 Análise por termos nas FUC da faculdade 4 (F4).	56
Tabela 4.11 Descrição das UC da F4 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.	57
Tabela 4.12 Análise por termos nas FUC da faculdade 5 (F5).	60
Tabela 4.13 Descrição das UC da F5 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.	60
Tabela 4.14 Análise por termos nas FUC da faculdade 6 (F6).	62
Tabela 4.15 Descrição das UC da F6 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.	63
Tabela 4.16 Análise por termos nas FUC da faculdade 7 (F7).	65
Tabela 4.17 Descrição das UC da F7 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.	66
Tabela 4.18 Respostas dos finalistas relativas aos seus planos pós conclusão do MICF.	72

Lista de Abreviaturas

AAPS – *American Association of Pharmaceutical Scientists*

ABC - *ATP-binding cassette*

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADME – Absorção, distribuição, metabolização e excreção

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ARN – Ácido ribonucleico

ASHP - *American Society of Health-System Pharmacists*

CF – Ciências Farmacêuticas

CNV – *Copy Number Variant* - Variação do número de cópias

COAG – Estudo Esclarecimento do ensaio de anticoagulação ótima através da genética

CPIC - *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

CYP – Citocromo P450

G6PD - glicose-6-fosfato desidrogenase

DGES - Direção Geral do Ensino Superior

DPWG - *Dutch Pharmacogenomics Working Group*

ECTS - Sistema Europeu de Transferência e Acumulação de Créditos

EMA – *European Medicines Agency*

eMERGE - *Electronic Medical Records and Genomics Network*

EUA – Estados Unidos da América

EU-PACT – Estudo Farmacogenética Europeia da Terapia Anticoagulante

FDA – *Food and Drugs Administration*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FFUL – Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

FFUP – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

FUC – Ficha de Unidade Curricular

HGP – *Human Genome Project*

HLA – *Human leukocyte antigen* - sistema de antígeno leucocitário humano

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IGNITE - *Implementing GeNomics In pracTicE*

INR - *international normalized ratio* - índice internacional normalizado

mARN – ARN mensageiro

MDR1 - *MultiDrug Resistance protein 1*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OF – Ordem dos Farmacêuticos

OMS – Organização Mundial de Saúde

PGt – Farmacogenética

PGx – Farmacogenómica / Farmacogenética

PGRN - *Pharmacogenomics Research Network*

PharmGKB – *Pharmacogenomics Knowledgebase*

RAM – Reação adversa ao medicamento

RCAAP – Repositórios Científicos de Acesso Aberto de Portugal

RCM – Resumo das características do medicamento

SNP – *Single Nucleotide Polimorphism* – polimorfismo de nucleótido único

TPMT - Tiopurina Metiltransferase

UAlg – Universidade do Algarve

UBI – Universidade da Beira Interior

UC – Unidade Curricular

UE – União Europeia

UF – Universidade da Florida

UGT1 – Uridina difosfato glucuronosil transferase 1

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

VIP – Farmacogenes muito importantes

VKORC1 - *Vitamin K epOxide Reductase Complex subunit 1*

1. Introdução

O conhecimento de como as diferenças interindividuais nas sequências do ácido desoxirribonucleico, ADN, ou variações genéticas, se refletem na resposta aos fármacos tem aumentado. Como consequência, existe agora a oportunidade de incorporar a informação genómica como base para a previsão da resposta individual à terapêutica farmacológica. Este facto, conduz a uma transição da prescrição padronizada, com uma dose comum para todos, para um tratamento preciso e individualizado (1). Apesar disso, existem ainda várias barreiras ao uso da farmacogenómica (PGx) e da farmacogenética (PGt) na prática clínica. Sendo disso exemplo a falta de conhecimento e consciencialização, sobretudo entre os profissionais de saúde, e ainda a falta de recursos, nomeadamente *guidelines* e sistemas informáticos preparados para a sua aplicação (2,3).

A abordagem personalizada constitui um dos principais fatores de diferenciação dos cuidados de saúde no futuro próximo. Neste contexto, a PGx e a PGt integram-se como importantes ferramentas, nomeadamente com vista a possibilitar uma escolha mais precisa da melhor alternativa terapêutica disponível, promovendo assim a efetividade e a segurança (4).

A PGx é a disciplina que se encarrega do estudo da relação entre a variabilidade na expressão genética (do ácido ribonucleico (ARN) e ADN) e a resposta individual à terapêutica farmacológica, incluindo processos que se desenvolvem desde a absorção até à excreção dos fármacos. Abrange não só a farmacocinética, mas também a farmacodinâmica, assumindo um papel cada vez mais relevante em questões de efetividade e segurança. Por seu lado, a PGt, considerada um ramo da PGx, dedica-se ao estudo das variações interindividuais na sequência de ADN, que se relacionam com a resposta variável aos medicamentos. Embora a diretriz ICH: E15 (EMEA/CHMP/ICH/437986/2006) – referente ao conselho internacional de harmonização de requisitos técnicos para produtos farmacêuticos de uso humano, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) – adotada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) clarifique esta distinção entre a PGx e a PGt, a literatura evolui, muitas das vezes, no sentido da unificação entre os conceitos, acabando os mesmos por se integrar no termo mais lato, a PGx (5).

Os farmacêuticos sendo dos profissionais que mais contacto e especialização detêm, sobretudo na área do medicamento, acrescerão inúmeras mais-valias no enriquecimento curricular e profissional nesta área específica, nomeadamente com vista à implementação clínica da mesma (6–8).

Apesar da já existência de ferramentas e cursos *online* com o propósito de fornecer ao farmacêutico formação e competências neste campo (9), estas são necessidades cada vez mais prementes (10). Assim sendo, este estudo apresenta como objetivo a identificação e caracterização curricular dos Mestrados Integrados em Ciências Farmacêuticas (MICF), em Portugal, com vista a um melhor conhecimento da formação pré-graduada, relativamente aos conteúdos na área da PGx. Para tal aplicou-se uma metodologia mista, baseada em dois métodos complementares, um indireto e um direto. No método indireto efetuou-se uma pesquisa refinada de termos e palavras-chave, nas fichas de unidade curricular (FUC) disponíveis *online*, de cada um dos nove planos de estudos dos MICF aprovados pela Direção Geral do Ensino Superior (DGES), em Portugal. Simultaneamente, desenvolveu-se o método direto, através da disseminação de um questionário aos estudantes finalistas do MICF, no sentido de analisar quer as suas perceções relativamente à presença da PGx nos planos curriculares, quer os seus conhecimentos acerca dos tópicos estudados.

O presente estudo foi desenvolvido na sequência de um projeto já em curso, promovido pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), mais precisamente pelo Colégio de Análises Clínicas e Genética Humana, com o objetivo de conhecer as perceções e conhecimentos dos farmacêuticos acerca da PGx, bem como as suas aplicações em contexto profissional. Desta forma, este projeto vem reforçar, a importância da estreita colaboração entre a academia e a profissão. No final deste trabalho, espera-se obter uma caracterização curricular dos MICF, em Portugal, relativamente à lecionação de conteúdos e unidades curriculares (UC) direcionadas para a PGx e PGt. Em paralelo, o ponto de situação realizado através do inquérito disseminado pela Ordem dos Farmacêuticos junto dos seus inscritos, permitirá obter informação acerca dos conhecimentos que este profissional já detém de formações anteriores e na sua prática diária. Através deste retrato macro, espera-se ser possível efetuar recomendações aplicáveis ao ensino e desenvolvimento da profissão, constituindo-se esta, cada vez mais, como parte integrante da equipa multidisciplinar prestadora de cuidados de saúde personalizados.

Com vista a atingir todos os objetivos propostos, a seguinte dissertação de mestrado, encontra-se dividida em cinco partes:

Primeira - referente à presente introdução, visa apresentar de forma geral o conteúdo de todo o trabalho;

Segunda - integra o enquadramento teórico, desde o início dos tópicos PGx e PGt até à importância atual das mesmas, apresentando uma revisão de conceitos, o impacto no aumento da qualidade de vida dos doentes e da efetividade e segurança das terapêuticas e o papel do farmacêutico;

Terceira - pretende ser uma revisão descritiva da literatura, ou seja, uma síntese descritiva dos artigos científicos mais relevantes no que se refere à importância do ensino da PGx e da PGt, às perceções dos estudantes e às práticas em outros países, mais especificamente nos Países Baixos, Espanha, sudeste da Europa e Estados Unidos da América (EUA). Ficando assim enquadrado o cenário Euro-Americano.

Quarta – esta parte engloba o estudo desenvolvido relativamente à análise curricular dos MICEF, em Portugal. Encontra-se dividida método direto, método indireto, apresentação e discussão de resultados e considerações finais;

Quinta – a última parte é constituída pelas conclusões globais do trabalho e pelas perspetivas futuras.

A estrutura global encontra-se representada na *figura 1.1*.

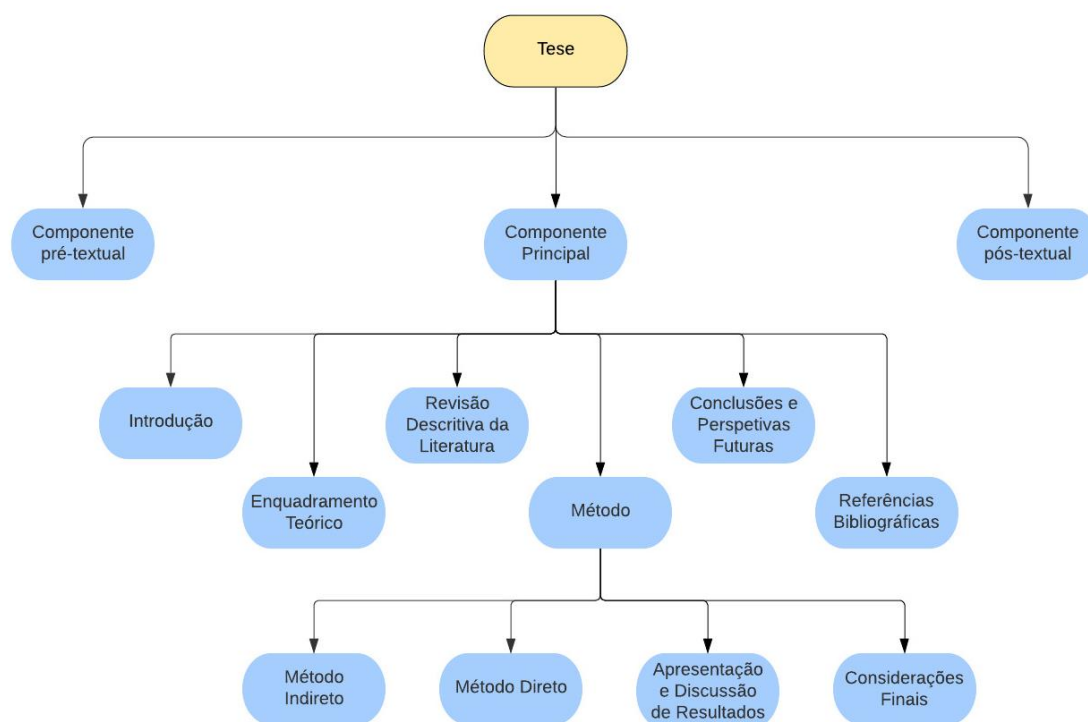


Figura 1.1 Estrutura global da tese.

2. Enquadramento Teórico

O enquadramento teórico visa uma introdução ao tema de forma mais profunda, bem como um colmatar de necessidades relativas a conceitos da PGx. Os principais tópicos serão a PGx e a sua evolução histórica. Entre outros, serão abordados os biomarcadores e os testes farmacogenéticos, a formação e função do farmacêutico na implementação da PGx e quais as principais barreiras à aplicação da mesma, uma breve análise à realidade portuguesa e as fontes de informação disponíveis.

2.1. Farmacogenómica – do favismo ao século XXI

O termo PGt foi usado pela primeira vez em 1959, por Friedrich Vogel. Tendo sido aplicado em relação ao fenótipo de metabolização e resposta a certos fármacos (11). No entanto, na antiguidade, o filósofo e matemático grego Pitágoras já conhecia e sentia os efeitos da diversidade genética, a deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), que causava “favismo” aquando do consumo de favas (*Vicia faba*), alertando os seus seguidores sobre os perigos da ingestão desta leguminosa (12). À medida que a clonagem de genes avançou para o sequenciamento de todo o genoma humano, o termo PGx, que surge em 1997 (13), começou a ser utilizado em concomitância à PGt. Essencialmente, ambos os termos são intercambiáveis, apesar do panorama da PGx ser mais amplo e se estender também ao desenvolvimento de novos fármacos (14). A conclusão do “*The Human Genome Project*” (HGP) em abril de 2003, e iniciando no primeiro dia de outubro de 1990, abriu-nos a possibilidade de conhecer a planta completa para a “construção” do ser humano. Este facto, permitiu à medicina desenvolver tecnologias de diagnóstico altamente eficazes, perceber os cuidados de saúde necessários a cada indivíduo baseado nas suas diferenças genéticas e, desenhar novos e eficazes fármacos. Uma análise individual, baseada no genoma de cada pessoa, possibilitará uma medicina preventiva, avaliando o risco de doenças baseado na análise ao ADN e trabalhar individualmente, caso a caso, na manutenção do estado de saúde de cada um (15). O acesso a esta informação promoveu uma imensidão de novos estudos e pesquisas, que procuram entender qual o papel na doença e no seu tratamento das variantes genéticas no perfil genético humano.

Os termos medicina personalizada e medicina de precisão são relativamente próximos da PGt, sendo, no entanto, termos bastante mais amplos que abrangem fatores não genéticos. Ainda assim, a PGt é uma componente importante dessas áreas (14).

2.2. Genética – uma base para a farmacogenómica

A PGt é essencialmente o uso das variações no ADN de um doente de modo a guiar a seleção da terapêutica. Definições para termos genéticos podem ser encontradas no glossário. Uma mutação pode ocorrer de diversas formas, existindo vários tipos de polimorfismos, como por exemplo os microssatélites e minissatélites, que consistem na repetição de pequenas, ou ligeiramente maiores, sequências de nucleótidos, as variações no número de cópias, *copy number variant* (CNV), que consistem na repetição do gene completo e, quando um ou mais nucleótidos são: inseridos, deletados ou alterados. São estes últimos, os polimorfismos de nucleótido único, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), que ocorrem com uma frequência superior a 1% na população (16) e representam cerca de 90% da variabilidade genética no genoma humano, que constituem a principal fonte de interesse da PGx (17). O foco é perceber como tais alterações podem provocar transformação no metabolismo ou sensibilidade a certos medicamentos.

Diferentes alelos podem controlar a génese de enzimas metabolizadoras, transportadores, proteínas-alvo e, o complexo principal de histocompatibilidade, que é responsável por regular o sistema imunitário e está ligado a reações adversas a medicamentos (RAM) imunomediadas (14,18).

Os polimorfismos podem provocar uma completa ou quase completa perda de atividade das proteínas, ou podem conferir mudanças mais subtis, através de modificações na sua expressão, regulação, estabilidade ou atividade catalítica, podendo assim resultar numa diminuição ou aumento da função da mesma. Tais mudanças estão associadas a diferentes regiões do polimorfismo no alelo, enquanto um polimorfismo na região codificante afetará a estrutura e conseqüentemente a atividade, um polimorfismo na região reguladora, fora da zona codificante, afetará a expressão/concentração da proteína, podendo exercer alterações a nível do controlo da transcrição, especificidade tecidual ou a regulação da estabilidade do ARN mensageiro (mARN). Isto leva a que certos indivíduos tenham uma menor capacidade de metabolização para uma determinada enzima, enquanto outros poderão apresentar uma maior velocidade de metabolização

enzimática. Um polimorfismo pode ainda não exercer qualquer efeito sobre a expressão genética, não ocorrendo assim qualquer alteração de funções. Finalmente, o impacto do polimorfismo está ainda dependente da importância da enzima ou proteína na metabolização ou transporte do fármaco em questão e, do facto de muitos polimorfismos existentes não apresentarem qualquer impacto no fenótipo (19).

Assim, e de acordo com a presença de determinadas variações alélicas e taxa de metabolização, é possível uma categorização, relativamente às enzimas metabolizadoras de xenobióticos, em cinco fenótipos (20):

- 1) Metabolizadores lentos ou pobres (MP), com uma combinação de alelos sem função e/ou função reduzida e, nenhuma ou pouca atividade enzimática;
- 2) Metabolizadores intermédios (MI), com uma combinação de alelos com função normal, reduzida e/ou sem função e, codificando uma atividade reduzida da enzima, entre os metabolizadores normais e lentos;
- 3) Metabolizadores normais (MN), apresentando uma combinação de alelos de função normal e diminuída, demonstrando uma atividade enzimática completamente funcional.
- 4) Metabolizadores extensivos ou rápidos (ME), que possuem um alelo funcional e um alelo com função aumentada e, que codificam uma atividade enzimática elevada comparada aos metabolizadores normais, mas mais baixa que a dos metabolizadores ultrarrápidos.
- 5) Metabolizadores ultrarrápidos (MU), que apresentam dois alelos com função aumentada ou, mais do que dois alelos com função normal, revelando uma atividade enzimática aumentada em comparação com os metabolizadores rápidos.

Também é relevante distinguir mutação germinativa de mutação somática. As primeiras são encontradas no ADN das células de todo o corpo do doente, incluindo as células gâmeta, podendo ser herdadas. Enquanto as segundas ocorrem numa parte específica do corpo, podendo espalhar-se através da divisão celular, mas não estão presentes nas células sexuais e não podem ser herdadas. Os testes farmacogenéticos focam-se nas mutações germinativas que existem no doente desde que o mesmo nasceu. Sendo o cancro uma exceção, onde se pode aplicar uma terapêutica com base em testes genómicos em mutações somáticas do tumor (4).

Variações farmacogenômicas são normalmente denotadas pela presença de asteriscos (*). Usualmente é designado um *1 ao alelo de referência ou *wild-type*/alelo com função total. Quando existem outros alelos, são designados por ordem (por exemplo, *2, *3). É importante realçar que o alelo *1 é baseado na subpopulação originalmente estudada, e pode não representar o alelo mais comum na população global.

2.3. Farmacogenómica - uma ferramenta multifacetada

A EMA define (5) um biomarcador genético como uma característica mensurável de ADN e/ou ARN indicadora de processos biológicos normais, patogénicos e/ou, da resposta a intervenções terapêuticas ou outras. Podendo tratar-se da expressão, função ou regulação de um gene. Um dos principais objetivos da PGx passa por promover a realização de testes farmacogenéticos, de modo a identificar biomarcadores genéticos que possam apresentar um grande impacto na terapêutica farmacológica de determinados doentes.

Na prática clínica, sendo uma das principais ferramentas da medicina personalizada, a PGt tem o potencial de ajustar a terapia farmacológica, tendo em conta o genótipo do doente, para a melhor resposta e maior segurança. Proporcionando a cada doente um diagnóstico mais precoce, avaliação de riscos e, tratamentos otimizados, a medicina personalizada promete um aumento na qualidade dos cuidados de saúde enquanto baixa os custos dos mesmos, por exemplo através da diminuição das taxas de admissão e internamento hospitalar (21).

Mas o papel da PGx não se limita à prática clínica, sendo muito mais abrangente. Considere-se o desenvolvimento de fármacos, um processo longo e de elevados custos financeiros, inglório, na medida em que a maioria das moléculas nunca chega a obter uma autorização de introdução no mercado (AIM). Nestes casos, a utilização da PGx poderá rentabilizar e otimizar todo o processo, desde a fase pré-clínica, até à otimização de medicamentos já comercializados. Os benefícios inerentes ao uso desta ferramenta são muitos e variados, contribuindo para a aprovação do medicamento e para o seu melhor desempenho. Desde uma seleção mais criteriosa dos participantes, excluindo doentes com alto risco de apresentar reações adversas à substância (como no exemplo do abacavir), alergias e intoxicações, identificação de polimorfismos relevantes na absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) da molécula, previsão da variação na

eficácia e efeitos adversos causados por polimorfismos em genes que codificam o alvo terapêutico, desenvolvimento de fármacos para subpopulações com variantes específicas, até aos já mencionados, aumento da eficácia, excluindo doentes com genótipos de resposta pobre ou não resposta, e diminuição da incidência e severidade das RAM (22).

Atualmente já existem orientações farmacogenéticas em diversas áreas da medicina, incluindo a psiquiatria, cardiologia e dor, entre outras (**tabela 2.1**) (23–27).

Tabela 2.1 Exemplos de fármacos com orientações farmacogenéticas.

Depressão/Ansiedade	Dor	Cardiovascular	Outros
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores Seletivos da recaptção da Serotonina • Antidepressivos tricíclico 	<ul style="list-style-type: none"> • Codeína • Tramadol 	<ul style="list-style-type: none"> • Varfarina • Clopidogrel • Carvedilol 	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da bomba de protões • Abacavir • Sinvastatina

Estudos demonstram diminuição de efeitos adversos e melhoras na depressão em doentes a efetuar terapêutica antidepressiva com base em orientações farmacogenéticas (28,29). Estes resultados tornam-se ainda mais relevantes quando considerado o tempo necessário para obtenção de uma resposta numa terapêutica com antidepressivos, que pode levar até 4 a 6 semanas (30). Pode levar meses, entre ajustes de dose, consultas e novas prescrições, até que se chegue à conclusão da ineficácia de um fármaco. Os testes farmacogenéticos vêm, neste caso, adicionar maior rapidez a esta determinação. Por outro lado, a aplicação destes testes depende também da gravidade das potenciais reações adversas. O abacavir, usado no tratamento da infeção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tem potencial de causar reações adversas cutâneas graves. Embora este risco seja geralmente baixo, o alelo *HLA-B*5701* está associado a um risco significativamente aumentado. Como resultado, o abacavir não é apenas contraindicado nestes doentes, o resumo das características do medicamento (RCM) recomenda mesmo um rastreamento para o alelo *HLA-B*5701* antes de iniciar a terapia (31).

Outra área de extensa pesquisa é o uso da PGt para orientar a dosagem adequada do anticoagulante varfarina. Além de fatores como medicação concomitante, outras comorbilidades e ingestão de vitamina K na dieta, polimorfismos genéticos foram encontrados na origem de diferentes respostas à terapia com varfarina (32). Alterações nos genes *CYP2C9* e *VKORC1* podem aumentar o risco de hemorragia associado à varfarina (27,33). A orientação PGt com base nesses dois genes levou a uma variabilidade

interessante nos resultados de dois dos estudos principais. O estudo Farmacogenética Europeia da Terapia Anticoagulante (EU-PACT) concluiu que a terapia farmacológica com base na orientação PGt foi associada a melhores resultados sobre o índice internacional normalizado (INR) quando comparada à dosagem padrão (34). Simultaneamente, o estudo Esclarecimento do Ensaio de Anticoagulação Ótima através da Genética (COAG) concluiu que a terapia farmacológica com base na orientação PGt não melhorou o controlo do INR e foi ainda associada a uma gestão menos eficaz para doentes afrodescendentes (35). A justaposição desses resultados destaca a necessidade de ajustar os testes farmacogenéticos ao doente. Os testes nestes estudos determinavam principalmente os alelos *CYP2C9*2* e *CYP2C9*3*. Embora estes representem os alelos de perda de função mais proeminentes em doentes caucasianos, este não é o caso para todas as populações. Em doentes africanos, a perda de função mais comum correlaciona-se com a presença do alelo *CYP2C9*8* (27). O estudo EU-PACT foi composto por mais de 98% de doentes brancos, enquanto mais de 25% dos doentes no estudo COAG eram negros. O uso de um painel baseado em variações genéticas caucasianas para orientar as dosagens de doentes africanos levou a mais dano do que benefício. As diretrizes atuais não recomendam o uso da orientação PGt em doentes de ascendência africana se o ensaio abranger apenas os alelos *CYP2C9*2* e **3*. As orientações mais recentes incorporam o teste ao *CYP4F2*, que metaboliza a vitamina K, e outras variações relevantes em populações específicas de doentes.

O uso de codeína foi recentemente limitado a doentes adultos após novas evidências de um maior risco de efeitos adversos na população pediátrica. Relatórios de casos demonstraram o potencial para reações adversas graves e até morte em crianças cujas mães, *CYP2D6* MU, consumiram codeína e amamentaram (36). Além disto, foram também relatadas algumas mortes no tratamento da dor pós operatória com codeína (37). Um dos principais determinantes destas restrições é que a codeína é um pró-fármaco sendo transformada em morfina pelo *CYP2D6* (38). Polimorfismos genéticos podem aumentar significativamente a atividade enzimática do *CYP2D6* de um doente e, causar um aumento correspondente na concentração de morfina, o que leva a um aumento do risco de efeitos adversos. Reações semelhantes podem ser observadas para outros medicamentos analgésicos mediados pelo *CYP2D6*, como por exemplo o tramadol (26). Por último, a orientação PGt demonstrou reduzir a intensidade da dor em doentes com atividade reduzida do *CYP2D6* (39).

Vários estudos demonstraram que a grande maioria dos doentes apresenta pelo menos um polimorfismo genético que pode afetar a resposta à terapêutica farmacológica. Um estudo de 2013 com mais de 10000 doentes descobriu que 91% dos doentes tinham pelo menos uma variação clinicamente significativa nos 5 genes testados (40). Outro grupo, usando um painel de teste farmacogenético mais amplo, descobriu que mais de 97% dos doentes tinham pelo menos uma variação PGx e uma mediana de 3 variações (41).

Estes são apenas alguns dos inúmeros exemplos de como a componente genética e os polimorfismos em determinados genes, podem influenciar a farmacocinética e a farmacodinâmica, sendo responsáveis pela variabilidade interindividual na resposta a fármacos, pelo que deverão constituir fatores a considerar aquando da iniciação de determinadas terapêuticas farmacológicas. A PGx, contrariamente à prática de “*one size fits all*” da medicina tradicional, pretende através do estudo do genoma humano perceber como os polimorfismos genéticos podem influenciar os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, a eficácia e a segurança do medicamento para o doente e consequentemente, com o conhecimento do seu perfil genético, adaptar e personalizar a terapêutica (dose e fármaco) visando obter uma efetividade máxima e com riscos o mais reduzidos possível para o doente (*figura 2.1*) (42,43).

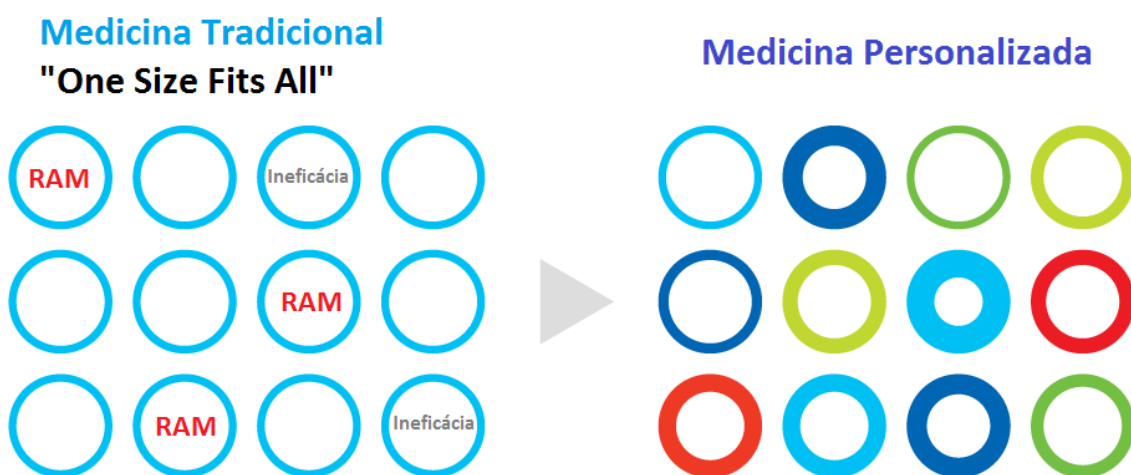


Figura 2.1 Transição da prática de *One Size Fits All*, da medicina tradicional, para a perspectiva de uma medicina personalizada.

2.4. Testes farmacogenéticos

A PGx não é aplicável a todos os medicamentos. Centenas de fármacos já foram estudados na procura de relações entre a performance dos mesmos e variantes genéticas. No entanto, há muitos que ainda não foram sequer analisados. Apesar dos seus benefícios,

os testes farmacogenéticos não serão adequados a todos os doentes nem fármacos. Existem perguntas às quais os atuais testes farmacogenéticos não conseguem responder, e os doentes devem ser aconselhados de modo a garantir que são devidamente informados sobre o que a PGt pode e não pode fornecer (41). Ao avaliar se os resultados farmacogenéticos devem ser tidos em linha de conta aquando da seleção da terapêutica existem três fatores a considerar: i) a evidência científica que apoia a interação; ii) a probabilidade e a gravidade do impacto clínico da interação; e iii) os riscos associados às alternativas terapêuticas.

O teste farmacogenético pode ser realizado como um ensaio de gene único, ou como um painel de vários genes. Enquanto os primeiros testes eram compostos pela análise de cerca de cinco polimorfismos num único gene, novos avanços tecnológicos permitiram grandes aumentos no número de genes e variações cobertos por custos reduzidos, o que conduziu a um aumento da procura por testes farmacogenéticos em painel. A maioria dos testes analisa um subconjunto de variantes (SNP) conhecidas por serem relevantes para a determinação de haplótipos com significado clínico. Os testes em si são diferentes, podendo variar significativamente em tamanho e espetro (44,45). Assim, um painel com um maior número de genes não adiciona necessariamente mais valor ao doente, pois nem todos os polimorfismos fornecem utilidade clínica igual. Na seleção de um teste que seja mais adequado, há que considerar fatores relevantes, como a ascendência do doente. É também importante investigar que ensaios alternativos ou especiais são fornecidos pelo painel. Por exemplo, a presença de várias cópias do gene *CYP2D6* (como duplicações) existe em aproximadamente 1 em cada 8 doentes, podendo este número ser ainda maior em doentes africanos e asiáticos (46). A duplicação do gene pode causar um aumento da atividade enzimática e ser clinicamente significativo. No entanto, nem todos os painéis avaliam a presença ou extensão das duplicações de genes.

Além do conteúdo do teste, existem outros fatores decisivos para a sua escolha, como o método de recolha da amostra, e se este representa um problema para o doente, o tempo necessário à revelação dos seus resultados, a forma como estes são apresentados e, o seu custo financeiro.

Outra dicotomia importante são os testes reativos e preventivos. Teste reativo é o teste feito em resposta a uma necessidade clínica. São normalmente realizados quando um doente sofre uma RAM não explicadas pela dose, interações fármaco-fármaco ou fármaco-doença ou, quando o doente se encontra prestes iniciar uma terapêutica com um

fármaco considerado de alto risco, isto é, quando um fármaco é eliminado por uma única via e o comprometimento desta implica riscos de intoxicação (47). Em contraste, o teste farmacogenético preventivo é concluído antes de uma necessidade específica de informação (48). O benefício de um teste preventivo é evitar o atraso na utilização do teste para orientar a escolha da terapêutica farmacológica. Com a realização de mais testes preventivos, o foco para os profissionais de saúde passará para o que deve ser feito com a informação genética e não quando a mesma deve ser recolhida.

2.5. Uso e interpretação dos testes farmacogenéticos

Dependendo do gene e da proteína em questão, podem ser utilizadas diferentes formas de apresentação de resultados e terminologia. Para alguns genes os resultados podem ser descritos em termos da atividade metabólica associada, para outros pela sua função geral, e os restantes simplesmente como presentes ou ausentes, relativos a determinados polimorfismos. Entender o porquê do uso de tais descrições é importante para compreender o efeito subjacente aos resultados apresentados (49).

Tal como mencionado anteriormente, o sistema com asteriscos (*star system*) é o mais usado para identificar e categorizar os alelos em PGt. Pares de alelos são depois categorizados em fenótipos esperados, relacionados com a sua atividade enzimática, desde os MP até aos MU. Alguns resultados descrevem ainda a expressão dos genes, como por exemplo o gene *VKORC1* (relacionado à varfarina). Os resultados podem ser relatados como função normal, intermediária ou pobre. Similarmente aos resultados das enzimas metabólicas, onde um MN terá uma atividade enzimática “média” e uma expectativa normal de falha terapêutica e RAM, um resultado de função normal indica que o doente tem uma quantidade expectável de função e normalmente não requer um ajuste de dose. Aqueles descritos como função intermediária ou pobre têm atividade funcional reduzida, com pobre representando a perda mais profunda de atividade (49).

Os resultados da pesquisa de alelos específicos em genes do *Human Leokocyte Antigen* (HLA) podem ser descritos como presente ou ausente, "positivo" ou "negativo" (49), referindo-se à presença ou ausência de um alelo específico com impacto para a terapêutica farmacológica. Os genes HLA são altamente polimórficos e doentes com determinados alelos correm maior risco de sofrerem reações adversas graves a certos medicamentos.

Por exemplo, doentes que são positivos para o alelo *HLA-B*58:01* correm um risco aumentado de hipersensibilidade ao alopurinol (50).

A forma como os resultados são apresentados pode variar significativamente entre os relatórios. Alguns apresentam a informação genética em bruto e outros já interpretada, em conjunto com uma recomendação terapêutica final. Os relatórios podem usar simbologia própria para descrever os resultados, com iconografia específica indicando doentes com aumento do risco de efeitos colaterais ou falha terapêutica. Alguns recorrem a uma representação em estilo de "semáforo" com três categorias principais indicando: que o medicamento não apresenta risco aumentado (verde), se deve ser usado com cautela (amarelo) ou se deve ser evitado (vermelho). Um relatório pode incluir um ou todos estes métodos de transmissão de informações e como cada um dos sistemas é diferente, o mais importante é dedicar a devida atenção e tempo a interpretar e compreender totalmente as implicações de cada categorização.

Finalmente, um resultado farmacogenético "normal" não indica que um fármaco não pode causar efeitos adversos, ou que será eficaz, apenas significa que o doente terá um risco igual ao da população geral de experienciar RAM ou falha terapêutica. O resultado "normal" não deve ainda ser usado como justificação para iniciar uma medicação para a qual o doente já experienciou uma reação adversa grave, tal como um resultado que indique que um doente pode estar em risco aumentado de falha terapêutica não deve necessariamente levar à cessação de uma terapêutica que é atualmente eficaz. Há que ter em linha de conta o doente como um todo e avaliar outros fatores, como por exemplo, a função renal, medicação concomitante e outras doenças de modo a determinar o risco-benefício de uma terapêutica.

2.6. A importância do papel do farmacêutico

Na sua atividade profissional, os farmacêuticos têm vindo a identificar interações medicamentosas, monitorizar o regime terapêutico de alguns medicamentos, avaliar a função renal e proceder a ajustes de dose. Agora podem também prever a probabilidade de um medicamento ser benéfico, ou o risco de ser prejudicial, para um determinado doente. Este é um avanço importante na terapêutica farmacológica que os farmacêuticos devem incorporar nas suas funções (51).

Devido aos seus conhecimentos e competências, os farmacêuticos detêm um papel fundamental na equipa multidisciplinar, permitindo desenvolver processos para solicitação de testes farmacogenéticos e para interpretar e reportar os resultados dos mesmos. Orientando também a seleção ideal de medicamentos e doses com base nesses resultados. Os farmacêuticos devem constituir um elemento proactivo neste contexto, de modo a garantir que o teste farmacogenético é realizado quando necessário e que os resultados são usados para otimizar a terapêutica farmacológica (23).

A *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) incentiva a educação de farmacêuticos sobre o uso da PGx e defende a sua inclusão e aplicação no processo de tomada de decisão terapêutica. A integração desta área disciplinar nos programas curriculares dos ciclos de estudos em Ciências Farmacêuticas (CF) e nos conselhos de especialidade é fundamental. Visto que os resultados dos testes terão implicações ao longo da vida do doente, os farmacêuticos devem deter conhecimentos básicos de PGx a fim de fornecer recomendações adequadas. Refira-se ainda, que algumas funções avançadas do farmacêutico na aplicação da PGx clínica podem exigir educação, treino e/ou experiência prática (52).

A ASHP (52) definiu as responsabilidades e funções dos farmacêuticos no campo da PGx de acordo com a formação, treino e experiência dos mesmos. Assim, elementos de uma aprendizagem básica da PGx devem permitir que os farmacêuticos realizem as seguintes funções:

- ❖ Recomendar ou agendar testes farmacogenéticos para auxiliar no processo de seleção de medicamentos e respetiva dosagem;
- ❖ Designar um medicamento específico e, um regime posológico com base não só no perfil farmacogenómico do doente, mas que também considere as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento, as comorbilidades, a medicação concomitante e, os dados laboratoriais do doente para otimizar os resultados do mesmo;
- ❖ Educar doentes, farmacêuticos e outros profissionais de saúde sobre os princípios da PGx e indicações da PGx clínica, incluindo o uso de testes farmacogenéticos de custo-benefício adequado;
- ❖ Comunicar recomendações específicas para certos medicamentos com bases farmacogenómicas para a equipa de saúde, incluindo documentação de interpretação dos resultados no registo de saúde do doente.

Farmacêuticos com formação especializada, treino ou experiência em PGx devem também assumir as seguintes funções:

- ❖ Desenvolvimento de ferramentas de apoio à decisão clínica com base em informação PGx em sistemas de registo eletrónico de saúde que orientem os prescritores sobre o uso adequado e dosagem de medicamentos com base no perfil genético do doente;
- ❖ Desenvolvimento de um processo, ferramentas e materiais, para explicar aos doentes a importância dos resultados do teste farmacogenético, não apenas no curto prazo, mas ao longo de toda a sua vida;
- ❖ Desenvolvimento de orientações e processos institucionais para a implementação de um serviço clínico de PGx;
- ❖ Estabelecer processos de comunicação específicos para resultados farmacogenómicos de doentes, incluindo documentação dos resultados no registo de saúde do doente;
- ❖ Estabelecer um mecanismo de relatórios atualizável (reinterpretação de resultados baseados na ciência em evolução) ao longo do atendimento do doente dentro e fora da instituição;
- ❖ Desenvolvimento de processos para documentar as melhorias do doente e os benefícios económicos resultantes da integração clínica da PGx;
- ❖ Servir como um consultor especialista em PGx num serviço clínico;
- ❖ Contribuir para a avaliação e implementação de testes farmacogenéticos como parte integrante da terapêutica farmacológica;
- ❖ Promover a colaboração com outros profissionais de saúde e departamentos envolvidos na terapia farmacológica para incentivar o desenvolvimento e uso apropriado da PGx nos cuidados prestados ao doente;
- ❖ Promover a comparticipação de testes farmacogenéticos;
- ❖ Desenvolver e planear formações específicas para farmacêuticos e outros profissionais de saúde, na área da PGx;
- ❖ Contribuir ativamente para o conhecimento em PGx, por meio da disseminação de resultados científicos;
- ❖ Desenhar projetos e conduzir investigação em PGx.

Um outro estudo (6) reportou como ponto de partida essencial para o desenvolvimento de um novo programa de PGx clínica, farmacêuticos com conhecimentos sobre uma

aplicação farmacoterapêutica guiada pelo genótipo, pares gene-fármaco relevantes e testes farmacogenéticos. Sublinha também como funções e responsabilidades essenciais do farmacêutico a informática farmacêutica (desenvolvimento de suporte à decisão clínica no prontuário eletrónico), a segurança de medicamentos, as políticas e processos de uso de medicamentos, o desenvolvimento de estratégias educacionais focadas em grupos e indivíduos, a análise de literatura científica, as informações sobre medicamentos, a gestão de bancos de dados, o atendimento ao doente em áreas específicas, as questões logísticas sobre os testes genéticos e o seu acompanhamento, as questões éticas e de pesquisa e a instrução específica sobre a prática clínica.

Noutros países, os farmacêuticos já desempenham papéis na comunidade em geral e em ambientes hospitalares (8,53), desde a identificação de doentes elegíveis, requisição de testes, interpretação e aplicação dos resultados dos mesmos, até às recomendações para os médicos prescritores e aconselhamento aos doentes e outros profissionais de saúde (54). Por exemplo, num hospital infantil nos Estados Unidos da América, os testes farmacogenéticos são solicitados por médicos (ou por farmacêuticos sob um acordo de prática colaborativa) para crianças com cancro. Os farmacêuticos analisam o resultado e fornecem um relatório por escrito, incluindo uma interpretação do resultado do teste e recomendações para quaisquer mudanças na terapêutica farmacológica (8). Na Holanda, os farmacêuticos implementaram com sucesso os serviços de PGt no ambiente comunitário. Nesses serviços o farmacêutico identifica os doentes que experienciaram falta de eficácia ou uma RAM aquando do seu tratamento, explica o que envolve o teste farmacogenético e convida-os a proceder a uma recolha de amostra, acabando por fornecer uma interpretação ao resultado do teste e fazer uma recomendação ao médico prescritor (55). Por último, nas farmácias comunitárias no Canadá, para doentes adultos que relatam tratamentos como ineficazes ou que sofrem RAM, os farmacêuticos podem convidar os doentes a realizar um teste farmacogenético e fornecer uma interpretação do resultado. Identificando assim problemas clinicamente significativos e realizando recomendações para uma otimização da medicação por parte do médico prescritor (54).

Até ao momento, a experiência sugere que os médicos estão muito recetivos ao aconselhamento farmacogenético e recomendações oferecidas por farmacêuticos (56).

O serviço ideal envolveria o farmacêutico recomendar e/ou agendar o teste farmacogenético quando este fosse apropriado, seguindo-se uma recomendação de um medicamento e dosagem específicos para o doente baseado no perfil genético do mesmo.

Outros fatores relevantes também devem ser considerados, como informar os doentes e educar outros profissionais de saúde sobre princípios farmacogenômicos e o uso apropriado e económico dos testes farmacogenéticos. Além disto, os farmacêuticos também devem incluir a documentação dos resultados e as suas interpretações nos registos de saúde dos doentes (57).

Educação e treino apropriados são essenciais para preparar adequadamente os farmacêuticos para prestar estes cuidados. A formação deve começar nas universidades, mas os farmacêuticos precisarão de formação contínua sobre os princípios e práticas da medicina personalizada (58).

Em jeito de conclusão a ASHP acredita que os farmacêuticos têm a responsabilidade de assumir um papel proeminente na aplicação clínica da PGx. Esta área emergente pode ser liderada em muitas instituições por farmacêuticos para promover terapêuticas farmacológicas seguras e eficazes (52).

2.7. Formatos para a formação em farmacogenómica

Como vimos no ponto anterior há várias funções para um farmacêutico na área da PGx, no entanto, existem necessidades ainda não atendidas, nomeadamente no desenvolvimento e disponibilização de formação e prática, oferta de recursos para implementação na prática clínica, e criação e disseminação de modelos de negócios para apoiar as funções dos farmacêuticos, como por exemplo, mais laboratórios a realizar testes farmacogenéticos e a criação de canais de comunicação com os mesmos. Em relação à formação, já foram dados passos iniciais para atender a essas necessidades dentro da profissão, mas há desafios que ainda permanecem. Embora os farmacêuticos em geral reconheçam a importância da PGx para a profissão, a pesquisa demonstrou que a maioria dos farmacêuticos não se sente preparada para aplicar com precisão essa informação na seleção, dosagem ou monitorização da farmacoterapia (59). E que um curto curso de formação contínua pode não ser o suficiente para preparar os farmacêuticos para estas funções. Noutro estudo, uma formação em PGx, baseada em casos práticos, com duração de uma hora, levou a uma diferença de apenas 7% nas avaliações pré e pós formação dos participantes (60). Para superar estes desafios, será necessária uma oferta variada de formação na área da PGx que incorpore treino. Desta forma, ofertas formativas de pré-graduação, pós-graduação, formação contínua e/ou cursos certificados que

incorporem ensino e prática em contexto real, constituirão uma mais-valia no currículo dos atuais e futuros farmacêuticos.

Durante a reunião anual da *American Association of Pharmaceutical Scientists* (AAPS), de 2008, elementos ligados à PGx expressaram preocupação com a falta de formação nesta área nos cursos de CF (61,62). Embora a oferta da formação em PGx esteja em crescimento nos planos de estudos de CF, algumas das escolas oferecem ainda poucas horas de contacto, sendo que em algumas delas, a disciplina decorre apenas como UC opcional (63).

Os farmacêuticos membros da AAPS concordaram que a PGx deve ser ensinada em escolas de farmácia para fornecer aos futuros farmacêuticos uma compreensão completa da componente genética na variabilidade da resposta do doente ao fármaco. Além disso, foi sugerido que uma UC sobre princípios de genética deve ser considerada como um pré-requisito, fornecendo uma base sólida para posteriores conceitos farmacogenómicos. Ao desenvolver uma UC de PGx, devem ser abordados os seguintes tópicos: princípios da genética, o projeto do genoma humano, variabilidade genética, hereditariedade, base genética das doenças humanas, PGt da absorção, distribuição e eliminação de fármacos, biofarmácia, PGt e farmacocinética clínica, diferenças genéticas na farmacodinâmica, transportadores e alvos terapêuticos, genes polimórficos de significado clínico, PGx e o futuro da farmacoterapia, relação custo-benefício e qualidade de vida, e implicações médicas e éticas dos testes genéticos. Devem ser usados casos práticos para destacar a atual aplicação da informação PGx em áreas como a oncologia, doenças cardiovasculares, psiquiatria e, no processo de descoberta de medicamentos, entre outros (61,62). O curso didático só pode preparar os alunos até um certo grau, enfatizando a necessidade da prática clínica, laboratório, e/ou de simulações. Relatórios de cursos usando testes genéticos pessoais, exercícios de genotipagem dos próprios alunos, ou *software* de simulação indicam uma melhor compreensão e retenção de informações depois do curso (64–66).

Sendo esta uma estratégia já bem implementada, por exemplo dentro do programa de medicina personalizada da Universidade da Florida (UF), onde foi adotado um modelo educacional interativo que incorpora a avaliação do genótipo dos estudantes para facilitar a compreensão pessoal e adoção da PGx. Evidências iniciais sugerem o benefício de iniciativas educacionais semelhantes que permitem aos participantes usar os seus próprios dados genéticos para completar as tarefas do curso (6,67). Tal como na UF, também na

Universidade do Algarve (UAlg), na UC de PGx os alunos realizam uma avaliação do seu próprio genótipo no protocolo “GENOTIPAGEM DA VARIANTE *1F DO CITOCROMO P450 1A2 (CYP1A2*1F)” (68).

Na universidade de *Western New England*, o programa de doutoramento 2/4, que aceita alunos de farmácia com 2 anos de estudos, entre outros, fornece informações básicas sobre genética, farmacologia e princípios farmacêuticos, que são então ligados à farmacoterapia e PGx. Neste curso os princípios de genética e PGx são abordados de forma antecipada no currículo, antes ainda de qualquer contacto com a farmacologia. Esta colocação curricular pode fornecer uma base PGx desde o início, a qual pode ser reforçada por meio de outras UC de nível superior e por experiências de prática farmacêutica. Os resultados indicam que os alunos compreendem a sua responsabilidade para usar e interpretar informações PGxs e para fazer recomendações terapêuticas. É provável que a reiteração regular da PGx em todo o currículo tenha influência na manutenção do conhecimento e nas habilidades que os alunos adquiriram durante o primeiro ano, especialmente considerando a exposição mínima que tiveram na farmácia (69). Esta conclusão está de acordo com a recomendação de Vaksman e colaboradores, segundo a qual um curso que oferece uma UC de PGx no início do currículo e continua a aplicar os conceitos através de constantes reforços, apresenta maior probabilidade de cultivar e sustentar o interesse do aluno em contexto real e potencialmente aumentar o número de profissionais de farmácia com essa perícia (70).

Para os autores (69), o cenário mais realista quando se trata da inclusão da PGx na componente curricular de um curso é apresentar informações relevantes quando cada fármaco é introduzido. De forma semelhante à incorporação de novas terapias ou efeitos colaterais no conteúdo do curso, tornando assim o processo mais integrado.

Relativamente à formação pós-graduada existe uma oferta extensa, desde as fontes de informação mencionadas mais adiante, no ponto 2.11., onde o farmacêutico pode assumir o papel autodidata; ou, por outro lado, escolher cursos pagos, muito abrangentes, acreditados, com uma duração de vários meses e uma componente de educação contínua exigente, a qual pode requerer até 20 horas de trabalho semanal e, ainda uma componente prática. Os cursos podem ser frequentados em universidades ou outras instituições ministrantes de formação, podendo ser de carácter presencial, *online* ou misto. Alguns têm durações mais curtas, constituindo ações de formação de empresas sobre um produto específico, e outros, apesar de *online* e gratuitos incluem desde princípios e conceitos

fundamentais, até casos clínicos e evidência por detrás das orientações do consórcio de implementação de PGt clínica - *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) (9,71). A abordagem combinada entre o ensino presencial e o estudo autónomo é a base para uma formação bem-sucedida em PGx. Alunos que participaram, como doentes simulados, aumentaram a sua compreensão de competências farmacêuticas e conhecimentos farmacogenómicos. Este tipo de formação e treino, especialmente se fornecido por meio de várias plataformas (para alcançar mais indivíduos), podem ajudar no avanço da implementação da PGx (72).

Outro exemplo de formação pós-graduada é o curso de residência clínica em PGt desenvolvido pelo *St. Jude Children's Research Hospital*. Trata-se de um programa de um ano e o primeiro a ser acreditado pela ASHP. Os objetivos do programa foram descritos com base nas diretrizes da ASHP para uma área avançada de prática farmacêutica. Durante a sua formação, o farmacêutico trabalha com uma equipa multidisciplinar e após a conclusão do programa, os residentes adquirem as competências clínicas e a experiência necessárias para impulsionar a medicina personalizada e liderar de forma independente a implementação da PGx em vários serviços de saúde (73).

2.8. Investigação farmacogenómica em Portugal

De modo a realizar uma análise sucinta da investigação científica desenvolvida em Portugal, no que respeita à área da PGx, sobretudo no que concerne à formação e aplicação específica, foram realizadas buscas no *site* dos Repositórios Científicos de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP) (74). Com vista a atingir o objetivo foram definidas quatro palavras-chave, “farmacogenómica”, “farmacogenética”, “*pharmacogenomics*” e “*pharmacogenetics*”. Utilizaram-se também o operador booleano “OR” e as truncaturas (*) e (“”), de modo a aplicar a seguinte expressão de pesquisa (“farmacogen*” OR “pharmacogen*”). Obteve-se um total de 413 resultados, dos quais a maioria (333) se encontra publicada entre os anos de 2010 e 2019, sendo os anos com mais publicações os de 2013 a 2016, com 40 artigos publicados em cada um destes quatro anos. No entanto, destes 413, 218 provêm da origem Oasisbr e podem ser associados ao Brasil e não a Portugal, pelo que não apresentam especial interesse no âmbito do atual trabalho. Assim, selecionando as fontes disponíveis, apenas de origem portuguesa, foi obtida uma nova realidade de 146 publicações, maioritariamente dissertações de mestrado (n=84),

seguindo-se os artigos científicos (n=30) e as teses de doutoramento (n=14). Relativamente à distribuição cronológica 2020 conta apenas com 7 publicações e 2019 com 12, sendo os anos de maior número de publicações os de 2014 e 2016 com 21 e 19 entradas respetivamente. De entre as dissertações de mestrado mais relevantes podemos encontrar vários temas como a aplicação da PGt à infertilidade humana, a caracterização dos polimorfismos *CYP2C19* mais relevantes para a variabilidade interindividual na resposta à terapêutica com inibidores da bomba de prótons e a aplicação da PGt na farmácia comunitária portuguesa, a PGt aplicada no tratamento da doença de Alzheimer, em contexto de farmácia hospitalar, e aplicada ao tratamento da fibromialgia. Relativamente à publicação de artigos científicos podemos afirmar que esta tem sido uma área mais desenvolvida mais recentemente, tendo 13 dos 30 artigos sido publicados entre 2017 e 2019, sendo o Repositório Científico do Instituto Nacional de Saúde e o RepositóriUM da Universidade do Minho as fontes com mais artigos publicados, totalizando 8 publicações cada um, seguidos do Repositório do Centro Hospitalar de Coimbra com 6 publicações. Destes destacam-se trabalhos com um foco na base molecular da deficiência de esteroide 21-hidroxilase na hiperplasia congénita da suprarrenal, nas variações do número de cópias de ADN e na predisposição genética para demência por corpos de Lewy, nos biomarcadores na doença de Alzheimer, nas disparidades nos padrões de prática médica na Europa no tratamento da esclerose múltipla e na deteção precoce e tratamento personalizado das neoplasias da boca. Uma breve pesquisa no PubMed pode revelar que a investigação na área da PGx em Portugal é realizada há já bastantes anos, com investigações realizadas no âmbito da caracterização dos polimorfismos presentes na população portuguesa para os genes *CYP3A4* e *MDR1* em 2003 (75), e *CYP2C8* em 2006 (76), por exemplo. E investigação comparativa de diferenças étnicas, observadas em populações de três países (Portugal, Moçambique e Colômbia), na prevalência de polimorfismos nas enzimas *CYP7A1*, *CYP7B1* e *CYP27A1* envolvidas no metabolismo do colesterol, em 2011 (77).

Existem ainda outros desenvolvimentos, nomeadamente em termos empresariais, dos quais é exemplo a *HeartGenetics*, empresa portuguesa que lançou em 2020 o teste genético *MyPharmaGenes*®. Da colaboração com a Ordem dos Farmacêuticos (OF), resultou uma ação formativa na área da PGt, onde foram apresentados casos de estudo da aplicação do teste na prática clínica (78,79).

2.9. Barreiras à implementação da farmacogenómica

Um estudo de 2020 realizado na Holanda (2) averiguou as barreiras e fatores favoráveis percebidos por farmacêuticos, que realizaram testes farmacogenéticos, aquando de um outro estudo prévio, à implementação da PGt. Como fatores favoráveis foram reportadas a crença na utilidade clínica e na sua função de ajudar o doente a obter informação PGt. Por outro lado, destacaram-se cinco fatores que ainda dificultam a implementação da PGx na prática clínica, são eles:

- 1) Falta de conhecimentos, inerentes ao farmacêutico em si, como por exemplo o desconhecimento de como requisitar testes farmacogenéticos, que genes analisar ou, pedir um teste a um gene específico ou um teste a vários genes, em painel.
- 2) Incerteza de retorno do tempo investido. A falta de incentivos e recursos foi aceite numa fase inicial, no entanto foi relatado como um obstáculo numa perspectiva futura face ao grande investimento de tempo e energia.
- 3) Evidência insuficiente relativamente ao custo-benefício, eficácia clínica e valor acrescentado.
- 4) Lacunas do sistema. Nomeadamente na inclusão de *guidelines* no programa eletrónico e na clarificação de algumas recomendações.
- 5) Conhecimentos e consciencialização dos profissionais de saúde para a PGx.

Um desafio comum que os farmacêuticos enfrentam é a falta de interoperabilidade de sistemas para troca informação de saúde (7).

Um outro estudo de 2016 apurou como principais barreiras à implementação da medicina personalizada a falta de conhecimento dos profissionais de saúde, muitas vezes sobrecarregados com informação e falta de ferramentas para os ajudar nos processos de escolha de terapêutica e com programas de estudo desatualizados; uma baixa literacia em saúde por parte dos doentes; a legislação, que terá de ser revista em certas áreas como a proteção de dados, de modo a proteger o cidadão do mau uso de informações pessoais, mas também de modo a não constituir uma barreira ao profissional de saúde. Os ensaios clínicos, que apesar dos conhecimentos de que cada doente responde de maneira diferente a um determinado fármaco, continuam a ignorar este fator, falham na aquisição de informações relevantes ao uso da medicina personalizada e, continuam a realizar-se em centenas ou milhares de doentes nas mesmas doses promovendo diversas RAM, resultado

de diferentes respostas individuais, as quais só chegam a ser verdadeiramente percebidas nos estudos de efetividade/segurança pós-comercialização. Finalmente, os custos e retornos. Tal como com todas as tecnologias, será expectável que os preços baixem com o aumento da sua utilização ao longo do tempo. No entanto, até à data do estudo, devido à falta de evidência clínica, os seguros de saúde na União Europeia (UE) não participavam testes farmacogenéticos, podendo haver diferenças de país para país (43).

2.10. Plano de implementação farmacogenómica

É importante que haja um investimento na formação de farmacêuticos e médicos, para que estes profissionais possam sugerir genotipar doentes durante a monitorização farmacoterapêutica dos mesmos (63).

As instituições que já investiram na implementação clínica partilham a sua experiência organizacional. Aqui apresentam-se alguns fatores críticos para o sucesso (6,80):

- 1) Identificação e contratação de farmacêuticos com experiência em PGx, os quais possam coordenar a implementação da PGx clínica;
- 2) Envolvimento de outros farmacêuticos com experiência no processo de implementação, incluindo especialistas clínicos, e experiência e/ou conhecimentos informáticos, sobre segurança de medicamentos, políticas de uso de medicamentos, e experiência educacional;
- 3) Determinação dos genes e fármacos de interesse para a população de doentes-alvo e organização do processo;
- 4) Criação de parcerias com laboratórios clínicos que cumpram os critérios de elegibilidade e confiabilidade para a realização dos testes farmacogenéticos;
- 5) Desenvolvimento de uma estrutura de governação formal, como por exemplo, um subcomité de PGx integrado na comissão de farmácia e terapêutica;
- 6) Colaboração estreita com o serviço de informática para desenvolver ferramentas de apoio à decisão clínica que facilitem a escolha dos testes farmacogenéticos e o uso apropriado dos seus resultados;

7) Desenvolvimento de um processo contínuo para fornecer formação para farmacêuticos e outros profissionais de saúde, alavancando o número crescente de recursos já disponíveis.

A profissão enfrenta um futuro no qual os medicamentos serão cada vez mais desenvolvidos para subpopulações, com a PGx a contribuir para farmacoterapias mais efetivas, eficientes e precisas. Além disso, o número crescente de testes farmacogenéticos com potencial para aumentar a segurança e efetividade da terapêutica será traduzido numa melhoria mensurável da saúde da população. Para cumprir plenamente a promessa e potencial da medicina personalizada, a PGx deve ser perfeitamente incorporada em registos eletrónicos de saúde com ferramentas de apoio à decisão clínica (81).

2.11. Fontes de informação farmacogenómica

A PGx é um tema em constante evolução e mudança (14), assim é importante saber como se manter informado sobre os novos desenvolvimentos nas recomendações para testes ou interpretação de resultados. Existem várias organizações que, através da sua exposição *online*, oferecem informação fidedigna e de valor, desempenhando um papel chave na informação e formação do profissional de saúde.

A EMA disponibiliza várias *guidelines* com vista à uniformização de definições e metodologias. Através da criação e publicação de tais orientações promove uma melhor compreensão e implementação da PGt visto que estas fornecem as bases essenciais, uniformes e relevantes a ter em conta (82). O CPIC cria *guidelines* com vista à incorporação dos testes farmacogenéticos nas decisões clínicas (44). É formado por um conjunto de especialistas e um pequeno *staff* de interessados em facilitar o uso dos testes farmacogenéticos para os cuidados ao doente. Têm como objetivo diminuir a dificuldade de traduzir os resultados genéticos em decisões clínicas, criando, selecionando, organizando e apresentando diretrizes *online*, revistas pelos pares, baseadas na evidência, passíveis de revisão e de livre acesso. Estas *guidelines* seguem formato e terminologia padronizados e incluem um sistema de classificação baseado na evidência, sendo publicadas entre vários outros locais em cpicpgx.org onde são regularmente atualizadas. O CPIC começou como um projeto partilhado entre a base de conhecimentos farmacogenómicos, *Pharmacogenomics knowledgebase* (PharmGKB) e a rede de investigação farmacogenómica, *Pharmacogenomics Research Network* (PGRN) em

2009. As suas diretrizes são indexadas no PubMed como *guidelines* clínicas, aprovadas pela ASHP e referenciadas na PharmGKB (83).

A PharmGKB fornece uma base de dados de variações genéticas, relacionando-as com os medicamentos e constituindo uma ótima fonte para investigar interações farmacogenéticas futuras ou menos conhecidas (84). Os resumos de farmacogenes muito importantes (VIP) elaborados pela PharmGKB fornecem uma visão geral de um gene significativamente envolvido no metabolismo de, ou na resposta a, um ou vários medicamentos. Os VIP desempenham, frequentemente, um papel importante no metabolismo de muitos medicamentos (p. ex. *CYP2D6*) ou contêm variantes que contribuem para uma RAM grave (por ex. *HLA-B*). Os resumos VIP incluem informações básicas sobre o gene, bem como informações detalhadas sobre a PGt do mesmo. Atualmente a lista VIP encontra-se dividida em três níveis (85):

Nível 1 – Genes relevantes com elevado nível de evidência na PGx. Subdividido em 1A e 1B, para níveis de evidência maiores e menores, respetivamente;

Nível 2 – Genes com evidência limitada a apoiar a sua utilização na PGx;

Genoma do cancro – Genes importantes na PGx do tumor.

Ambos os *sites*, do CPIC e PharmGKB, podem ser utilizados como ferramentas de auxílio ao desenvolvimento de trabalhos e para atividades de discussão em sala de aula. Existem também diversos vídeos publicados na plataforma *Youtube*TM pela PharmGKB, simples e concisos, que apresentam em poucos minutos um resumo das *guidelines* produzidas pelo CPIC e podem consistir numa boa ferramenta de estudo. Estes quando disponíveis podem ser encontrados na *guideline* individual, no *site* da PharmGKB (86).

A literatura primária, como as publicações científicas, representa uma ótima ferramenta para os especialistas se manterem atualizados, mas pode ser muito extensa e demorada para os profissionais de saúde em geral. Existem outras organizações que disponibilizam programas que usam a PGt e atualizações sobre o estado da evidência na prática clínica, tais como a IGNITE, *Implementing GeNomics In pracTicE*. No entanto, estas ferramentas ainda requerem algum tempo e poderão não ser a melhor solução para todos (87). Assim a criação e implementação de sistemas de integração da PGx em registos de saúde eletrónicos com o apoio ao nível da decisão clínica, representa um dos objetivos da *Electronic Medical Records and Genomics Network*, eMERGE (88,89). Essas

ferramentas podem fornecer sinais ou alertas quando uma nova medicação, com recomendações farmacogenéticas associadas é adicionada ao perfil terapêutico de determinado doente, facilitando assim o processo de decisão e o pedido de testes farmacogenéticos.

3. Revisão Descritiva da Literatura

O presente estudo visa efetuar uma revisão curricular dos MIF, não é inovador no mundo ou sequer na Europa, mas é o primeiro em Portugal. Neste capítulo, o principal objetivo foi reunir, numa revisão descritiva da literatura, alguns artigos de outras avaliações curriculares realizadas por todo o mundo, bem como as perceções de aprendizagem sobre PGx dos estudantes, e ainda alguns tópicos e estratégias a implementar no ensino da mesma.

Neste contexto, um dos mais recentes e relevantes artigos publicados (10), não só observou que o ensino da PGx evoluiu substancialmente nas faculdades de farmácia, medicina e outras áreas da saúde por todo o mundo nos últimos anos, como fez ainda algumas recomendações futuras. Tendo por base as recomendações de 2005 (90), foram selecionadas um total de 248 universidades, das quais 69 responderam aos inquéritos enviados via *e-mail*. De entre os planos de estudo incluídos, 13,4% relataram não ter formação em PGx e em cerca de metade dos planos que incluíram essa formação, esta foi inserida em UC de farmacologia. Em alguns casos, o seu ensino faz-se como uma disciplina independente, de carácter opcional (19,6%) ou obrigatório (10,3%).

As frequências de planos de estudo que incluíram a PGx nos seus currículos de farmacologia também foram comparadas entre continentes: tendo sido relatada como parte das UC de farmacologia por 55,3% dos programas de Europa, 53,3% da Ásia, 85,7% da África, 12,5% da América do Norte e 36,4% da Austrália e Oceânia. A distribuição dos planos com PGx como uma UC independente não diferiu significativamente entre os subgrupos. Na América do Norte e Grã-Bretanha, 82% e 84% respetivamente, das escolas médicas participantes incorporaram a PGx nos seus planos, na maioria das vezes como parte integrante do plano de estudos de farmacologia e raramente como UC independente (91,92). Dos respondentes de escolas de farmácia nos EUA, 89% relataram que incluíam PGx no seu currículo de mestrado, 21% como UC independente, com outros a integrá-la noutras disciplinas obrigatórias ou opcionais (93). Um estudo que investigou o estado da formação em PGx no sudeste da Europa (Grécia, Itália, Chipre, Malta, Turquia, Albânia, Bulgária, Sérvia, Montenegro, Bósnia e Herzegovina, Croácia), relatou que o ensino de PGx variou consideravelmente entre países, e mesmo entre universidades dentro do mesmo país. Em países como o Chipre e Malta, a PGx não integra os currículos de

nenhuma das universidades participantes. Noutros países, como a Grécia e a Itália, foi ensinado em todos os planos avaliados, muitas vezes como um curso independente. Noutras universidades do sudeste europeu, a incorporação da PGx nos planos curriculares de várias áreas da saúde foi variável, e abordada principalmente como uma parte de outras UC que foram lecionadas, ao invés de uma UC independente (94).

Ficou também demonstrado que nos EUA, as faculdades de farmácia integraram a PGx nos seus currículos com uma maior extensão que as faculdades de medicina e qualquer outra área da saúde, e 46% das faculdades de farmácia planeiam aumentar o número de horas dedicadas à instrução da PGx. Este facto, encontra-se em concordância com as funções e responsabilidades dos farmacêuticos num serviço de PGx (10).

Relativamente aos biomarcadores genéticos usados na formação em PGx e a frequência do seu uso, os genes *CYP2D6*, *CYP2C19* e *CYP2C9* compõem o pódio, sendo todos usados com frequências superiores a 80%. Estes foram seguidos pelos genes *VKORC1*, *TPMT*, *UGT1A1* e pela família de transportadores *ABC*, com frequências entre os 50%-70%. O uso de biomarcadores no ensino apresenta uma correlação significativa com o seu nível de evidência de acordo com a PharmGKB, apresentando uma maior frequência aqueles que estão associados a níveis mais altos de evidência. No geral, o número médio de biomarcadores usados por plano de estudo foi de sete (mínimo de 1, e máximo de 11). Os planos de estudo da Europa incluíram um número médio de biomarcadores superior seguidos pelos da América do Norte, Ásia, África e Austrália e Oceânia. Os marcadores com nível de evidência A da CPIC (que correspondem na sua maioria ao nível PharmGKB 1A) foram usados com maior frequência do que aqueles marcadores com níveis mais baixos de evidência. Além disto, a relação entre o uso de um biomarcador no ensino e o número de publicações no PubMed relacionadas ao marcador específico, bem como o número de medicamentos com menção ao biomarcador no RCM da *Food and Drugs Administration* (FDA) indica que, na generalidade, os professores selecionam biomarcadores apropriados e altamente relevantes para incluir nos seus planos de estudo (10).

Em média, a maioria dos planos de estudo implementou a PGx em 2007 (1995-2017), com os países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) a começarem significativamente mais cedo (aproximadamente em 2006, 1995-2017) do que os países não pertencentes à OCDE (aproximadamente em 2009, 2000-2014). As ferramentas mais utilizadas para o ensino da PGx são os artigos de pesquisas

originais (70,8% no geral e superior a 85% nas escolas de farmácia), seguidos por bases de dados *online* (48,6%) e livros (41,7%). Sendo a formação cimentada com diagnósticos complementares e casos práticos.

A descoberta mais encorajadora desta pesquisa foi que os professores incluíram marcadores genéticos relevantes e clinicamente promissores nos planos de estudo. No entanto, embora o uso dos marcadores da família de genes *CYP* seja alto, alguns marcadores de nível de evidência 1A (incluindo alguns já amplamente aplicados na prática clínica) ainda são negligenciados. Assim, deve ser feito um esforço por aumentar o número de marcadores ensinados, sobretudo daqueles que apresentam altos níveis de evidência. Em suma, a maioria dos planos de estudo pesquisados incluem a PGx principalmente ensinada como parte da UC de farmacologia. Uma minoria dos programas integrou a PGx noutras áreas científicas, limitando o seu ensinamento. Destacou-se ainda a importância da integração da PGx com outras áreas científicas, salientando-se a bioinformática, nomeadamente através do uso das suas ferramentas (10).

Na vizinha Espanha foi realizado um trabalho, em 2016, com o intuito de provocar não só a reflexão, mas também uma tomada de decisão. No total das 23 instituições que ministram o curso de CF em Espanha, a disciplina de PGx apenas era ministrada em 26,1%, sendo a percentagem superior nas instituições privadas (40%) do que nas públicas (15,3%). Nos casos onde é disponibilizada, é essencialmente uma disciplina obrigatória, composta por 3 ECTS (Sistema Europeu de Transferência e Acumulação de Créditos) e, com um alto carácter teórico, com ausência parcial ou total de formação prática, analítica, clínica ou em saúde. Os autores consideraram essas desigualdades na formação em PGx fundamentais para uma aplicação também ela desigual dos avanços científicos, mencionando que a falta de conhecimento impede uma dispensa segura e eficaz de medicamentos, seguindo as recomendações de agências reguladoras como a EMA e a FDA (95).

Com o propósito de avaliar as perceções dos alunos do último ano de farmácia em relação à educação PGx, as suas atitudes sobre o estudo e a relevância clínica, e a sua prontidão para usar esse conhecimento na prática, foi desenvolvido e disseminado entre janeiro e maio de 2017, um questionário de dezanove perguntas em oito escolas de farmácia de Nova Iorque e Nova Jérсия. Com 339 respostas dos 978 inquiridos (35%), a maioria (81%) acredita que a PGx é uma ferramenta importante para os farmacêuticos, 63% afirma a PGx como parte integrante da profissão farmacêutica e 69% preveem que podem vir a ser

confrontados com perguntas sobre PGx aquando da sua prática como farmacêuticos. No entanto, apenas 40% sentiram que esta foi uma parte relevante no seu currículo. Do universo de respostas, 75% afirma que a PGx deve ser abordada ao detalhe nas faculdades de farmácia e 56% indica intenções de consultar literatura relacionada com o tema após a graduação. Quando questionados se conheciam pelo menos dez medicamentos cuja FDA exija ou recomende o uso de testes farmacogenéticos antes da toma, apenas 32% respondeu afirmativamente, 21% afirmou conseguir recomendar os testes farmacogenéticos apropriados à medicação que requeira os mesmos, e 27% reportou saber interpretar os resultados dos mesmos. Por último, 62% não conheciam as *guidelines* do CPIC, as quais fornecem recomendações clínicas sobre como usar a informação genética para orientar a seleção e dosagem de medicamentos (96).

Como esperado, a exposição prévia dos alunos ao conteúdo programático sobre PGx nos seus currículos, estava fortemente associada a uma maior concordância com as declarações sobre a prontidão para usar a mesma em contexto prático. Uma maior exposição à PGx foi correspondente com: um maior conhecimento dos alunos de pelo menos dez medicamentos que requerem um teste farmacogenético; a sua capacidade de recomendar testes farmacogenéticos apropriados para tais medicamentos; a capacidade de interpretar com precisão estes testes; o conhecimento da terapêutica apropriada; as recomendações com base nos resultados dos testes; e, com o conhecimento da existência das diretrizes do CPIC (96).

Um outro estudo de 2017 realizado nos países baixos avaliou o conhecimento e atitudes dos estudantes de farmácia em relação à PGx e aos testes farmacogenéticos e comparou os resultados com os de farmacêuticos em exercício da profissão. Todos os 824 alunos de farmácia foram convidados a responder ao inquérito disseminado via *e-mail* tendo-se obtido 148 respostas (18%). Dos alunos inquiridos, 27,7% sentiam-se qualificados para receber o resultado farmacogenético de um doente, interpretar o genótipo e aconselhar o médico responsável pelo tratamento, ou o doente, sobre a escolha do regime de medicamentos com base nos resultados. Sendo que a grande maioria (70,9%) afirmou ser capaz de o fazer, mas só depois de receber treino adicional sobre o assunto, enquanto 1,4% consideram que isso não faz parte da sua futura prática profissional. Um total de 75,0% vê-se qualificado para recomendar testes farmacogenéticos aos doentes, se o teste puder revelar se um medicamento é eficaz, 8,1% não se sentem qualificados e 16,9% não sabem. Quando um teste revelasse que a única terapêutica farmacológica disponível para

um doente não funcionaria, ou levaria a efeitos colaterais graves, apenas 4,7% dos respondentes aconselhariam a continuação com a terapêutica, embora os resultados do teste indicassem nenhuma eficácia (97).

Embora 96,6% dos alunos indicassem ter recebido formação em PGx, apenas 12,8% de todos os alunos se sentiam adequadamente informados sobre a disponibilidade de testes farmacogenéticos e como aplicar os mesmos no tratamento de doentes. Entre os alunos do último ano do curso (n=70), 17,1% sentiam-se adequadamente informados. Um total de 90,5% dos entrevistados indicaram que usariam fontes adicionais de informação sobre como aplicar o teste farmacogenético na farmacoterapia dos doentes.

Numa análise secundária, as respostas dos alunos de farmácia foram comparadas com os resultados de uma pesquisa anterior entre os farmacêuticos no exercício. Em comparação, os farmacêuticos no ativo relataram mais frequentemente que interpretar os resultados de testes farmacogenéticos e aconselhar doentes e outros profissionais de saúde com base em genótipos não fazia parte do seu trabalho (6,7% vs. 1,4%). Além disso, os farmacêuticos sentiam-se menos qualificados para recomendar testes farmacogenéticos para prever a eficácia dos tratamentos farmacológicos (48,4% vs. 75,0%) e menos qualificados para recomendar testes genéticos que pudessem revelar informações sobre uma doença para a qual um doente é suscetível (7,8% vs. 20,9%). Os farmacêuticos em atividade eram mais propensos a interromper um tratamento caso um teste farmacogenético indicasse que o único medicamento disponível não seria eficaz ou levaria a efeitos adversos graves (49,0% vs. 31,1%) (97).

Este estudo demonstrou que os estudantes de farmácia tinham grandes expectativas de que a PGx pudesse tornar a farmacoterapia mais segura e mais eficaz, embora alguns revelassem também preocupações ao nível da segurança e acesso à informação genómica dos doentes. Apesar de quase todos os respondentes ter recebido algum tipo de formação PGx como parte do seu currículo, a maioria dos alunos não se sentia adequadamente informada. Tendo este efeito permanecido visível nos respondentes que estavam no último ano de formação. Além disto, a necessidade de informações relacionadas com os testes farmacogenéticos e com a PGx, entre os estudantes de farmácia, indica que uma incorporação mais forte desta componente da farmacologia no currículo é necessária, pois é provável que os profissionais de saúde sejam cada vez mais confrontados com informações farmacogenómicas de doentes, devendo ser capazes de incorporar esta

informação na farmacoterapia. Assim, mais experiência prática como parte dos currículos de estudo pode colmatar futuramente esta lacuna de conhecimento (97).

Muitas das recomendações efetuadas originalmente (90) ao ensino da PGx têm sido aplicadas com sucesso, o que tem levado ao aumento quantitativo e qualitativo do ensino ao longo dos últimos anos, além disto estas recomendações foram mais recentemente atualizadas, conduzindo a uma modificação, eliminação ou criação e reforço das mesmas. Destaca-se a necessidade de aumentar o número de biomarcadores usados no ensino, com especial atenção para os que apresentam melhores níveis de evidência e a necessidade de atualizar frequentemente o material educativo, bem como os artigos originais, as fontes disponíveis *online* e os casos práticos (10).

Finalmente, um artigo de dezembro de 2016, dedicou-se exclusivamente às estratégias formativas necessárias a um cuidado personalizado com base PGx, abordou estratégias a aplicar nas faculdades com os estudantes e também aos farmacêuticos já formados (98). Primeiramente foi elaborada uma tabela de competências do conhecimento específico necessário ao farmacêutico, um guia para os professores sobre os conhecimentos e competências que os farmacêuticos devem possuir após a graduação, focada em quatro áreas principais: conceitos básicos de genética; genética e doença; PGx e PGt; e implicações éticas, legais e sociais. Tal como pode ser visto na **tabela 3.1**.

O conteúdo curricular, além de cobrir as recomendações de farmacoterapia baseadas na PGx (por exemplo alteração de dosagem), deve também explorar outros conceitos, como por exemplo avaliar de que forma uma variante impactaria a ação clínica, a disponibilidade de teste laboratorial, os reembolsos de seguros e outros fatores que influenciam o uso prático dos testes farmacogenéticos (99). Uma vez definido o conteúdo, as atividades de ensino e aprendizagem podem incluir palestras didáticas tradicionais, exercícios de aprendizagem ativa, isto é, trabalhos, discussão em grupo de casos práticos, debates clínicos conduzidos por alunos ou apresentações entre outros (100,101). A **tabela 3.2** lista tópicos representativos e atividades de aprendizagem que foram usados pelos autores.

Tabela 3.1 *Competências farmacêuticas e farmacogenômicas (98).*

Competências básicas de genética	<p>Compreender conceitos básicos de genética e a respetiva nomenclatura.</p> <p>Reconhecer e valorizar o papel dos fatores comportamentais, sociais e ambientais (estilo de vida, fatores socioeconómicos, poluentes, etc.) para modificar ou influenciar a genética na manifestação da doença.</p> <p>Identificar as variantes genéticas associadas à resposta a fármacos e doenças que facilitem o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.</p> <p>Usar a história familiar na avaliação da predisposição à doença e na seleção do tratamento farmacoterapêutico.</p>
Genética e Doenças	<p>Compreender o papel dos fatores genéticos na manutenção da saúde e prevenção da doença.</p> <p>Avaliar a diferença entre o diagnóstico clínico da doença e a identificação da predisposição genética para a doença.</p>
Farmacogenómica e Farmacogenética	<p>Compreender como a variação genética num grande número de proteínas (transportadores, enzimas e alvos) influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica relacionadas com o efeito farmacológico.</p> <p>Entender a influência da etnia na frequência dos polimorfismos genéticos e associar polimorfismos com a resposta a fármacos.</p> <p>Reconhecer a disponibilidade de orientações baseadas em evidências que sintetizam informações relevantes para testes farmacogenéticos e seleção da terapia farmacológica (por exemplo, CPIC).</p>
Implicações éticas, legais e sociais	<p>Entender os potenciais benefícios, limitações e risco de informações farmacogenómicas para os indivíduos, familiares e comunidades, especialmente com testes farmacogenéticos que podem estar relacionados à predisposição à doença.</p> <p>Entender a responsabilidade que acompanha o acesso a informações detalhadas do doente e manter a confidencialidade e segurança dessas informações.</p> <p>Adotar uma abordagem culturalmente sensível e ética para o aconselhamento do doente em relação aos resultados dos testes.</p> <p>Avaliar o custo, a relação custo-benefício e o reembolso das seguradoras relevantes para testes farmacogenéticos, para doentes e populações.</p> <p>Identificar quando encaminhar um doente a um especialista em genética ou aconselhamento genético.</p>

Tabela 3.2 *Exemplos de tópicos e atividades letivas.*

Tópico	Horas	Exemplos de exercícios de aprendizagem ativa
Fundamentos da genética humana e PGx.	2-4	<ul style="list-style-type: none"> • Quadro de discussão ou atividades de discussão em sala de aula; • Atividades de aprendizagem autodirigidas baseadas na web; • Genotipagem participativa; • Exercício de fenotipagem (por exemplo, degustação de feniltiocarbamida [PTC]).
Conceitos avançados em PGx.	1-2	
Base genómica da doença e ciências "ómicas" (genómica, proteómica, metabolómica)	1-2	
Genotipagem direta ao consumidor.	1-2	

Tópico	Horas	Exemplos de exercícios de aprendizagem ativa
Uso de bancos de dados farmacogenómicos (por exemplo, PharmGKB).	2	<ul style="list-style-type: none"> Atividade em que os alunos respondem perguntas clínicas específicas.
Testes de genotipagem disponíveis comercialmente: pedido, colheita e processamento de amostras biológicas, interpretação e avaliação de resultados.	2	<ul style="list-style-type: none"> Comparar os processos de teste genético descritos na literatura primária e avaliar a validade dos testes; Interpretar relatórios de genotipagem no contexto de casos clínicos.
Tipos de evidências e orientações farmacogenómicas clínicas.	1-2	<ul style="list-style-type: none"> Comparar desenhos de estudos de PGx clínica; Comparar as diretrizes para pares de fármaco-gene específicos (por exemplo, CPIC, Dutch Pharmacogenomics Working Group (DPWG)); Identificar as informações farmacogenómicas nos rótulos da FDA.
Interpretação da literatura clínica sobre PGx.	1-2	
PGx no desenvolvimento de novos fármacos e processo de aprovação da FDA.	1-2	<ul style="list-style-type: none"> Quadro de discussão ou atividades de discussão em sala de aula (por exemplo, terapias direcionadas); Dados genómicos em projetos de ensaio alternativos.
Genética e farmacologia clínica (isto é, metabolismo de fármacos, transporte, farmacocinética e farmacodinâmica).	3-4	<ul style="list-style-type: none"> Atividades integradas de casos de doentes que incluem relatórios de laboratório, literatura primária, diretrizes do CPIC e uma componente de educação do doente; Uso de casos da Global Genetics and Genomics Community (G3C); Uso de dados genómicos reais (se disponíveis). Colheita de amostras, análises laboratoriais interdisciplinares e exercícios de análise de relatórios de resultados.
Oncologia: linha germinativa (por exemplo, tiopurinas) e somática (por exemplo, trastuzumabe).	3-5	
Reações de hipersensibilidade induzida por fármacos (por exemplo, abacavir, carbamazepina, fenitoína e alopurinol).	2-3	
Doenças infecciosas.	1-2	
Dor, psiquiatria (codeína, fenitoína, antidepressivos tricíclicos, etc.)	2-4	
Cardiologia (por exemplo, clopidogrel, varfarina e estatinas).	2-4	
Implicações éticas, sociais e económicas.	1-2	
Implementação clínica (por exemplo, ferramentas de suporte à decisão clínica).	2-3	<ul style="list-style-type: none"> Proposta/plano operacional de negócios liderado pelo aluno para estabelecer um novo serviço de PGx clínica.
Comunicação de informações e recomendações farmacogenómicas.	1-2	<ul style="list-style-type: none"> Teatro de comunicação com doentes ou outros profissionais de saúde.

Outras estratégias, incluem uma abordagem precoce e frequente, incluindo uma recomendação de que o curso de farmácia incorpore UC básicas de genética e/ou biologia molecular nos primeiros anos (102,103). A colaboração entre faculdades e recursos de ensino compartilhados, como já acontece noutros países com o programa de educação PGx *PharmGenEd* que visa preencher a lacuna entre a ciência e a prática, desenvolvido pela Escola de Farmácia *San Diego Skaggs* da Universidade da Califórnia (104). Este programa criou materiais educacionais que foram disseminados por meio de programas de formação contínua, programas de treino de instrutores para médicos e professores e apresentações *online*. Com resultados notáveis, foi associado a um aumento significativo na capacidade autorrelatada dos instrutores para ensinar PGx aos alunos de farmácia. Da perspectiva do aluno, existiu também um aumento significativo da capacidade autorrelatada para informar os doentes sobre PGx, bem como um aumento na sua confiança para aplicação da PGx na prática clínica (105,106).

Um dos maiores e mais difíceis desafios para a formação farmacêutica em PGx está relacionado com as experiências práticas. Para oferecer aos estudantes farmacêuticos o treino necessário, é importante que as oportunidades de aprendizagem experiencial sejam clinicamente robustas na prática e nas atividades dos alunos. A educação experiencial em PGx deve, quando possível, incorporar os seguintes elementos: ênfase no cuidado em equipa e centrado no doente, com o uso de recursos e registos eletrónicos de saúde; oportunidades para os alunos melhorarem as competências de comunicação e resolução de problemas centradas no doente dentro da PGx clínica; e oportunidades estruturadas de liderança institucional e profissional, idealmente com exposição às boas práticas da medicina personalizada (107).

Outra estratégia, já previamente mencionada, incorpora um modelo de ensino participativo que envolve a oportunidade para os alunos se submeterem pessoalmente a testes genómicos. Os dados mostraram que esta estratégia aumentou o conhecimento autoavaliado pelos alunos não tendo causado ansiedade (67). Estratégias de aprendizagem que incorporam recursos *online* também podem aumentar o conhecimento nesta área. Além dos recursos *online* discutidos anteriormente (CPIC, PharmGKB), a *National Library of Medicine: Genetics Home Reference* e o *National Human Genome Research Institute* fornecem módulos e glossários de terminologia genética básica.

Tal como acontece com outras áreas das científicas emergentes que requerem mudanças disruptivas, a PGx clínica está atualmente num impasse. A profissão farmacêutica tem

uma grande oportunidade de liderar nesta área, avançando neste caminho como líderes na investigação e na prática. No entanto, para concretizar essa visão da PGx clínica, há uma necessidade imediata e crítica de educar e formar os estudantes e profissionais. Mudanças na abordagem à formação – integrando a PGx e a sua aplicação na prática clínica – farão toda a diferença no atendimento ao doente (98). Os estudos futuros no campo da formação em PGx devem também abordar a área como parte da formação contínua de profissionais de saúde, e além disso, devem promover a disseminação do conhecimento da PGx de forma mais comum, para o público em geral (10).

4. Método

Com vista à caracterização do ensino da PGt e da PGx em Portugal foi desenvolvido um método de avaliação curricular misto, constituído por uma análise direta e por uma análise indireta, tal como representado na **figura 4.1**. A análise direta corresponde aos resultados obtidos da resposta ao questionário pelos alunos finalistas das faculdades que ministram o curso de MICF, pelos quais o mesmo foi disseminado, enquanto potenciais detentores dos conhecimentos, experiências, perceções e atitudes na área disciplinar da PGx/PGt. Por outro lado, a análise indireta representa a análise sistemática e explícita, com a pesquisa de termos chave, às FUC de todas as UC de sete dos nove planos de estudos de MICF aprovados pela Direção Geral do Ensino Superior (DGES) em Portugal, com o intuito de se compreender quais os conteúdos programáticos, ou seja, qual a formação académica sobre PGt e PGx efetivamente ministrada aos estudantes do MICF no nosso país.

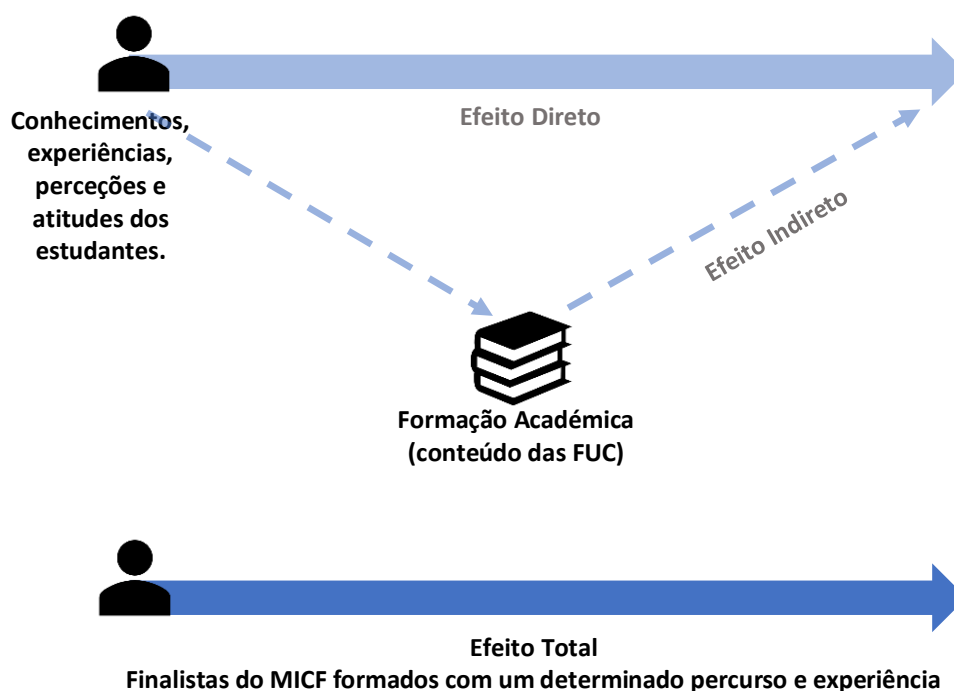


Figura 4.1 Análise direta e indireta do estudo. Adaptado de *Quanticate – The Clinical Data Experts* (108).

4.1. Método Indireto

Relativamente à análise das FUC, o método de base visa uma pesquisa refinada de 12 termos e palavras-chave (“gene”, “genética”, “RNA” ou “ARN”, “DNA” ou “ADN”, “ômica”, “farmacoge”, “advers”, “medicina personalizada”, “medicina precisão”, “CYP” ou “citocromo”, “farmacocinética” e “farmacodinâmica”), em todas as FUC obtíveis, de cada um dos planos de estudos dos MICEF. Esta busca objetiva, não só identificar as UC especialmente dedicadas à PGx e à PGt, mas também a sua integração em outras UC de espectro mais geral. Assim, após a identificação dos termos nas FUC, estes foram categorizados em não relacionados à área em estudo ou relacionados e subdivididos em três níveis: um primeiro nível A, relativo a conhecimentos aplicados em genética humana, incluindo os de patologia genética e PGt; um nível intermédio B, para conceitos e conhecimentos básicos em genética; e um último nível C, relativo aos conhecimentos complementares como genética bacteriana, viral, e organismos geneticamente modificados.

A obtenção das FUC aprovadas, com data mais recente, foi maioritariamente efetuada através dos *sites* oficiais das Faculdades/Universidades onde são ministrados os cursos, tendo sido por vezes necessário realizar contactos institucionais com os responsáveis das UC, dos MICEF, ou das Instituições. Uma das principais limitações identificadas prende-se com este processo de recolha de todas as FUC, e a indisponibilidade de certas instituições, durante a situação de pandemia, para responder às várias tentativas de contacto efetuadas, maioritariamente via *e-mail*. De modo a proceder a uma correta recolha, análise e interpretação dos dados, as variáveis foram individualizadas segundo a **tabela 4.1**. Posteriormente, por razões éticas, e de modo a “proteger” as instituições, com consideração ao objetivo geral, de analisar o quadro nacional do ensino da PGx, não individualizando as instituições que ministram o curso do MICEF, as instituições e UC foram codificadas de forma que a identificação das mesmas não seja possível.

Tabela 4.1 Operacionalização de variáveis relativas ao método indireto.

Variáveis das FUC	Classificação
Faculdade	Qualitativa nominal
UC	Qualitativa nominal
Frequência dos termos	Qualitativa nominal

4.2. Método Direto

Este método consistiu na elaboração de um questionário com base num outro desenvolvido para um estudo realizado no Zimbabué que avaliou os conhecimentos, atitudes e percepções de farmacêuticos e estudantes de farmácia sobre a PGx (109). O questionário cuja população-alvo são os estudantes finalistas do MICF em Portugal, tanto do ensino público como do ensino privado, contém seis perguntas de cariz sociodemográfico, três às percepções da presença da PGx nos respetivos planos de estudos da instituição que o aluno frequenta, cinco relativas às percepções da relevância clínica da PGx, quatro em relação às atitudes face à formação em PGx e nove questões acerca das percepções do ensino-aprendizagem e conhecimentos da área disciplinar da PGx / PGt. Todas as perguntas eram de resposta obrigatória à exceção das perguntas números 22, 23 e 28. O conteúdo do questionário encontra-se na **tabela 4.2** e *print screens* do questionário em si podem ser encontrados no apêndice I.

Tabela 4.2 Formulário: Percepções dos Estudantes Finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas relativamente à Farmacogenómica/Farmacogenética.

Nº	Pergunta	Tipo de resposta	Opções de resposta
Dados sociodemográficos			
1	Idade (anos)	Resposta curta	
2	Sexo	Escolha múltipla	Masculino; Feminino
3	Nível de formação mais alto antes do MICF	Escolha múltipla	12º ano; Outro (resposta aberta)
4	Código postal da residência	Resposta curta	
5	Planos futuros para depois da graduação	Escolha múltipla	Farmacêutico(a) comunitário(a); Farmacêutico(a) hospitalar; Farmacêutico(a) de assuntos regulamentares; Farmacêutico(a) de análises clínicas ou genética; Farmacêutico(a) da indústria farmacêutica; Prosseguir para estudos pós-graduados (pós-graduação, mestrado 2º ciclo ou doutoramento); Ainda não sei; Outro (resposta aberta)
6	Instituição onde estudou CF	Escolha múltipla	CESPU; Egas Moniz - Cooperativa de Ensino Superior; FFUC; FFUL; FFUP; UAIG; UBI; Universidade Fernando Pessoa; Universidade Lusófona; Não quero responder a esta questão
Percepções dos Estudantes Finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas Relativamente à Farmacogenómica / Farmacogenética			
7	No MICF que frequentou havia uma UC específica dedicada à Genética Humana?	Escolha múltipla	Sim obrigatória; Sim opcional; Não; Não sei / Não me lembro

Nº	Pergunta	Tipo de resposta	Opções de resposta
8	No MICF que frequentou havia uma UC específica dedicada à PGx ou PGt?	Escolha múltipla	Sim obrigatória; Sim opcional; Não; Não sei / Não me lembro
9	Recorda-se se a temática da PGt / PGx foi abordada noutras unidades curriculares relacionadas? (considere UCs com nomes parecidos)	Escolha múltipla	Genética (Molecular/Humana); Farmacologia; Farmacocinética/Farmacodinâmica; Toxicologia; Estágio Curricular; Não sei / Não-me recordo; Outro (resposta aberta)
Perceções da relevância clínica da Farmacogenómica/Farmacogenética			
10	A PGx / PGt constitui uma área importante das CF.	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2- Discordo parcialmente; 3- Não tenho opinião; 4- Concordo parcialmente; 5- Concordo totalmente
11	A PGx / PGt pode vir a ser parte integrante da minha atividade enquanto farmacêutico(a).	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2; 3; 4; 5- Concordo totalmente
12	Poderei ser confrontado(a) com questões relacionadas com PGx / PGt aquando da minha prática profissional como farmacêutico(a).	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2; 3; 4; 5- Concordo totalmente
13	A PGx / PGt constitui uma ferramenta que pode ser utilizada por farmacêuticos e médicos, com vista à otimização da efetividade e segurança da terapêutica farmacológica.	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2; 3; 4; 5- Concordo totalmente
14	No futuro os testes farmacogenéticos vão ajudar a diminuir o número de reações adversas a medicamentos.	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2; 3; 4; 5- Concordo totalmente
Atitudes face à formação em Farmacogenómica/Farmacogenética			
15	Os finalistas do MICF devem ter conhecimentos substanciais de PGx/PGt.	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2- Discordo parcialmente; 3- Não tenho opinião; 4- Concordo parcialmente; 5- Concordo totalmente
16	A PGx / PGt foi uma componente relevante do meu MICF.	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2; 3; 4; 5- Concordo totalmente
17	Considero que a PGx / PGt deve constituir uma UC do MICF.	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2; 3; 4; 5- Concordo totalmente
18	Tenho interesse em aprofundar os meus conhecimentos sobre a PGx / PGt, especialmente tendo em vista a minha atividade ou especialização futura.	Escala linear	1- Discordo totalmente; 2; 3; 4; 5- Concordo totalmente
Perceções do ensino-aprendizagem e conhecimentos acerca da área disciplinar da Farmacogenómica / Farmacogenética.			
19	Sinto-me pronto para utilizar os meus conhecimentos de PGx / PGt na prática profissional futura.	Escolha múltipla	Sim; Não
20	Diferenças subtis no genoma de uma pessoa podem ter um grande impacto na resposta a medicamentos.	Escolha múltipla	Sim; Não
21	Existem testes farmacogenéticos para a maioria dos medicamentos.	Escolha múltipla	Sim; Não

Nº	Pergunta	Tipo de resposta	Opções de resposta
22	Enumere até cinco fármacos que requerem, ou onde são aconselhados, testes farmacogenéticos pela FDA/EMA. (PF utilize vírgulas para separar as suas respostas)	Resposta aberta	
23	Indique duas fontes onde procurar informação PGx / PGt fidedigna. (PF utilize vírgulas para separar as suas respostas)	Resposta aberta	
24	Sou capaz de recomendar os testes farmacogenéticos corretos para a medicação que assim o exigem.	Escolha múltipla	Sim; Sim, mas só nalgumas medicações; Não
25	Sou capaz de interpretar os resultados dos testes farmacogenéticos.	Escolha múltipla	Sim; Sim, mas só nalgumas medicações; Não
26	Sou capaz de identificar alternativas terapêuticas ou mudanças de posologia, baseadas em resultados de testes farmacogenéticos, quando necessário.	Escolha múltipla	Sim; Não
27	Conheço as orientações internacionais sobre os testes genéticos de seleção terapêutica	Escolha múltipla	Sim; Não
28	Utilize este espaço para deixar um comentário/ reflexão / sugestões sobre o tema. A sua opinião é importante. Obrigado! :)	Resposta aberta	

O questionário foi posteriormente difundido por diversos meios, como as partilhas em redes sociais e *e-mails* de núcleos de estudantes de CF, bem como através de contactos institucionais. O questionário esteve aberto a respostas no período de 20 de agosto de 2020 e 14 de janeiro de 2021. Para o presente método utilizou-se, na construção da amostra, uma amostragem não probabilística intencional, tendo como critérios frequentar o curso de MICF em Portugal e ser finalista do mesmo, ou seja, estar a iniciar ou acabar o quinto ano. Facto este que pode acarretar riscos, nomeadamente o da obtenção de uma amostra não representativa. Aquando do fecho do questionário, tinham sido obtidas 120 respostas de alunos finalistas. Os dados destes, foram recolhidos de forma anónima, processados informaticamente, e armazenados de acordo com a legislação de proteção de dados. Todos os alunos consentiram com os termos e condições acima descritos ao participar do inquérito. Finalmente, a operacionalização de variáveis relativas ao método direto pode ser encontrada na **tabela 4.3**.

Tabela 4.3 Operacionalização de variáveis relativas ao método direto.

Variáveis		Classificação
Sociodemográficas	Carimbo, data e hora (ID controlo)	Quantitativa contínua
	Idade	Quantitativa contínua
	Sexo	Qualitativa nominal
	Nível de formação mais alto antes do MICF	Qualitativa nominal
	Código postal	Quantitativa contínua
	Localidade	Qualitativa nominal
	Planos futuros para depois da graduação	Qualitativa nominal
	Instituição onde estudou CF	Qualitativa nominal
Caracterização curricular	UC dedicada à genética humana	Qualitativa nominal
	UC dedicada à PGx	Qualitativa nominal
	Temática PGx abordada noutra UC	Qualitativa nominal
Perceções	PGx constitui uma área importante das CF	Qualitativa ordinal
	PGx pode vir a ser parte integrante da atividade pessoal farmacêutica	Qualitativa ordinal
	Poderei ser confrontado com questões PGx enquanto farmacêutico	Qualitativa ordinal
	A PGx é uma ferramenta com vista à otimização da farmacoterapia	Qualitativa ordinal
	No futuro a PGx ajudará a diminuir as RAMs	Qualitativa ordinal
Atitudes face à formação	Os finalistas do MICF devem ter conhecimentos substanciais de PGx	Qualitativa ordinal
	A PGx foi uma componente relevante do meu MICF	Qualitativa ordinal
	Considero que a PGx deve constituir uma UC do MICF	Qualitativa ordinal
	Tenho interesse em aprofundar o meu conhecimento em PGx	Qualitativa ordinal
Perceções do ensino-aprendizagem e conhecimentos acerca da área da PGx	Prontidão para aplicação da PGx na prática profissional	Qualitativa nominal
	Diferenças subtis no genoma podem impactar a resposta a medicamentos	Qualitativa nominal
	Existem testes farmacogenéticos para a maioria dos medicamentos	Qualitativa nominal

Variáveis	Classificação
Enumere até 5 fármacos com testes farmacogenéticos aconselhados	Qualitativa nominal
Indique duas fontes onde procurar informação PGx fidedigna	Qualitativa nominal
Capacidade para recomendar testes para medicação que o exija	Qualitativa nominal
Capacidade para interpretar resultados de testes farmacogenéticos	Qualitativa nominal
Capacidade para identificar alternativas farmacológicas baseando-se em resultados farmacogenómicos	Qualitativa nominal
Conhecimento acerca das orientações internacionais sobre testes genéticos de seleção de terapêutica	Qualitativa nominal

4.3. Apresentação e Discussão de Resultados

A análise das FUC obtidas originou, para uma melhor interpretação da informação recolhida, dois tipos de tabelas diferentes para cada instituição. Primeiramente apresenta-se a tabela em que constam todas as UC cujas FUC contêm pelo menos um dos termos pesquisados, sendo ainda possível perceber se o termo foi identificado como relacionado à área em estudo ou não, consoante o número de vezes que o termo foi identificado se apresenta na coluna a branco ou a cinza respetivamente. De seguida surge a tabela da respetiva instituição, de análise e descrição das UC, onde é apresentado na primeira coluna a descrição das UC, ano e semestre em que são lecionadas, o carácter da UC, isto é, se a UC é obrigatória ou opcional, e o seu peso em ECTS. Na segunda coluna é apresentada uma transcrição do conteúdo programático e na terceira coluna o nível de relação: A relativo a conhecimentos aplicados; B para conceitos e conhecimentos básicos; e C relativo aos conhecimentos complementares. Quando a FUC apresenta uma extensão considerada demasiado grande para incluir na tabela, serão incluídos na tabela os tópicos principais/mais gerais e excluídas as repetições. No primeiro tipo de tabelas, a contagem de termos dá-se de forma independente de repetições, ou seja, quando surge a mesma frase, ou frases diferentes, mas com o mesmo significado, por exemplo nos objetivos e programa da UC, caso a frase contenha um dos termos, por exemplo “genética”, o termo é contabilizado duas vezes. Por outro lado, devido à extensão que isso poderia acarretar ao segundo tipo de tabelas, na maior parte das vezes essa duplicação foi eliminada.

A **tabela 4.4** apresenta de forma estruturada os resultados da pesquisa por termos nas FUC da primeira instituição (F1).

Tabela 4.4 Análise por termos nas FUC da primeira instituição (F1).

Termo UC	Gene		Genética		RNA/ARN		DNA/ADN		ômica		farmacoge		advers		Medicina personalizada		Medicina de precisão		CYP/citocromo		farmacocinética		farmacodinâmica	
	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ
F1_D01	0	0	2	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D04	24	0	13	0	41	0	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D06	1	0	5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F1_D08	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D09	0	0	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D10	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D11	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	2
F1_D13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0
F1_D14	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D15	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	4
F1_D16	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D17	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D18	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
F1_D19	0	0	2	1	2	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D20	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
F1_D21	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D22	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F1_D24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D26	4	0	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

F1_D29	1	0	3	1	0	0	1	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D30	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D31	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F1_D32	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F1_D33	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Legenda: R - presença do termo na FUC relacionado à farmacogenómica; N - Presença do termo na FUC sem relação à farmacogenómica.

A **tabela 4.5** apresenta de forma estruturada a descrição das UC e conteúdos programáticos presentes nas FUC da F1.

Tabela 4.5 Descrição das UC da F1 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F1_D01 1º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Compreensão das propriedades comuns a todas as células eucarióticas: expressão e transmissão da informação genética, organização interna das células. Mecanismos genéticos básicos: transcrição, processamento do mRNA, tradução e replicação do DNA. Mecanismos de reparação do DNA. 	B
F1_D04 2º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Estrutura do DNA; Código genético; Replicação do DNA; Tipos de RNA; Tradução e síntese proteica; Recombinação genética; Mapa genético; Mutação do DNA; Reparação do DNA; Aplicações e Técnicas de DNA recombinante; Regulação da expressão genética; Oncogenes e anti-oncogenes. 	A; B; C
F1_D06 2º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Genética bacteriana: transferência de genes codificadores de mecanismos de resistência aos antibióticos por conjugação. 	C
F1_D08 2º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Imunogenética: Factores genéticos que influenciam a resposta imunológica. 	B
F1_D09 3º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Compreensão de factores genéticos e ambientais que promovem a diversidade e patogenicidade. Culturómica e metagenómica no estudo da microbiota do Homem. Capacidade de interpretar a informação bacteriana obtida pela caracterização genómica/genotípica, quer em contextos de estudo da resistência a antimicrobianos ou para fins epidemiológicos (ECOFFs). 	B; C
F1_D10 3º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Organismos geneticamente modificados: Legislação e segurança alimentar. 	C
F1_D12 3º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Entender as condicionantes que influenciam a resposta populacional a um fármaco e interpretá-las à luz dos princípios gerais da farmacodinamia e da farmacocinética. 	A*

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F1_D15 4º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Compreender a variabilidade interindividual na resposta aos fármacos em função de fatores genéticos e não genéticos. 	A
F1_D16 4º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Estudo genético de anemias hereditária. 	A
F1_D17 4º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Relacionar os diferentes fatores (químicos, biológicos e genéticos) que modulam a toxicocinética com a atividade biológica dos xenobióticos no organismo; Descrever os principais mecanismos de toxicidade dos xenobióticos, assim como procedimentos laboratoriais e estudos toxicogenômicos que permitam a sua elucidação; Fatores que afetam a toxicocinética e a toxicodinâmica - Fatores genéticos (farmacogenética e toxicogenética) Mecanismos de citotoxicidade - toxicidade genética e fenômenos toxicoepigenéticos/epigenômicos Toxicologia de sistemas: estudos toxicogenômicos. 	A; B; C
F1_D18 4º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Compreender a variabilidade interindividual na resposta aos fármacos em funções de fatores genéticos e não genéticos. Teorias da carcinogênese (genética, epigenética e metabólica). Racional da abordagem farmacológica de acordo com cada uma das teorias. 	A
F1_D19 4º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Bioinformática em virologia. Análise de sequências genômicas e sua comparação com sequências de base de dados (Genbank). Construção de árvores filogenéticas. Interligar conhecimentos de genética e farmacologia (mecanismos de ação dos antiviricos e identificação de novas moléculas com ação antiviral). A replicação viral e estratégias da replicação dos vírus RNA e DNA. Família Retroviridae. A organização genômica dos retrovírus. 	A; B; C
F1_D20 4º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Compreender a variabilidade interindividual na resposta aos fármacos em função de fatores genéticos e não genéticos. 	A
F1_D21 5º Ano, 1º Semestre Obrigatória 4,5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Epidemiologia. Conceitos básicos. Indicadores epidemiológicos. Epidemiologia molecular. Biomarcadores. Farmacogenômica. Medicina personalizada. Tipos de estudos epidemiológicos. Medidas de frequência, associação e impacto. Pesquisa epidemiológica. 	A
F1_D26 4º Ano, 1º Semestre Opcional 3 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Autossuficiência em sinais de crescimento. Oncogenes. Proliferação celular e perda de controle do ciclo celular. Insensibilidade a sinais de "inibição de crescimento". Genes supressores tumorais. Instabilidade genética. -Cancro hereditário e familiar. Predisposição genética. Alterações genéticas, cromossômicas e epigenéticas no cancro. MicroRNAs como oncogenes ou genes supressores tumorais. 	A; B
F1_D29	<ul style="list-style-type: none"> Fundamentos de Biotecnologia Molecular - DNA recombinante e hibridoma 	A; B

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
4º Ano, 2º Semestre Opcional 3 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Terapia genética (vetores virais e vetores não virais)</i> • <i>Genómica, proteómica, bioinformática, gene chips, biomarcadores</i> • <i>Farmacogenética e farmacogenómica</i> • <i>Testes genéticos</i> 	
F1_D31 4º Ano, 2º Semestre Opcional 3 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Personalização da terapêutica: adequação da composição qualitativa (substâncias activas e excipientes) e da forma farmacêutica do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente. Áreas emergentes para os medicamentos manipulados. Impacto da Farmacogenómica e da Medicina personalizada.</i> 	A
F1_D32 4º Ano, 2º Semestre Opcional 3 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Palestras ministradas pelos estudantes sobre tópicos diversos em segurança alimentar (ex. contribuições atuais da genómica na resolução de surtos, entre outros) integrando vários perigos biológicos (bactérias, vírus e parasitas).</i> 	C
F1_D33 4º Ano, 2º Semestre Opcional 3 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>A manipulação de estirpes microbianas com fins industriais - regulação bioquímica e genética;</i> • <i>Manipulação de estirpes microbianas com fins industriais. Mecanismos reguladores do metabolismo. Coleção de culturas microbianas industriais. Manipulação genética de estirpes microbianas: ferramentas genéticas importantes.</i> 	C

A F1 apresenta a maior frequência de UC e termos relacionados com o tema. Apesar de este ser um indicador positivo, sublinha-se neste caso, a presença de termos relacionados com a área de estudo em cinco UC opcionais. No total, foram contabilizados 184 termos distribuídos por 19 FUC, dos quais 50 foram categorizados como pertencendo ao nível A, e 106 e 28 aos níveis B e C, respetivamente. Existe uma clara prevalência de termos com relação de nível A, nomeadamente em UC do quarto ano do MICEF. Outro fator de realce é a ausência de uma UC dedicada ao ensino da PGx, embora a frequência de termos relacionados seja notória. Na UC F1_D12 surge um A* em relação ao nível de relação do seu conteúdo programático. Nestes casos efetuou-se uma contabilização para o nível que surge associado ao asterisco (*), aqui o nível A, considerando-se a descrição do conteúdo programático vaga, a qual refere apenas as “condicionantes que influenciam a resposta populacional a um fármaco”, que são, como se sabe, várias. Presumiu-se assim que a genética seria uma das condicionantes abordadas, o que levou à categorização A. Em outras UC obrigatórias surgem ainda “Fatores que afetam a toxicocinética e a toxicodinâmica - Fatores genéticos (farmacogenética e toxicogenética)”, e “Biomarcadores. Farmacogenómica. Medicina personalizada.” sendo, tal como referido anteriormente, estas UC não dedicadas ao ensino da PGx em específico. Noutras duas UC, de caráter opcional, podem ainda ler-se “Genómica, proteómica, bioinformática, gene chips, biomarcadores. Farmacogenética e farmacogenómica. Testes genéticos.” e “Impacto da Farmacogenómica e da Medicina personalizada.”, apresentando cada uma

delas, apenas uma carga de 3 ECTS distribuída por outros tópicos, de outras áreas do ensino. Neste momento é possível prever que uma das limitações deste método de caracterização será a descrição superficial dos conteúdos do programa que é efetuada na FUC, não sendo descrito que biomarcadores genéticos, ou fármacos são abordados, não sendo assim possível avaliar a relevância dos mesmos através de comparações com as categorizações com base em níveis de evidência, como as que são realizadas pelo CPIC, ou pela PharmGKB, onde os marcadores com nível de evidência mais altos são CPIC A e PharmGKB 1A, respetivamente (110,111).

A **tabela 4.6** apresenta de forma estruturada os resultados da pesquisa por termos nas FUC da segunda instituição (F2).

Tabela 4.6 Análise por termos nas FUC da segunda faculdade (F2).

Termo	Gene		Genética		RNA/ARN		DNA/ADN		ômica		farmacoge		advers		Medicina personalizada		Medicina de precisão		CYP/citocromo		farmacocinética		farmacodinâmica	
	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ
F2_D01	5	0	7	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D02	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D03	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D04	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D05	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D06	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
F2_D07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
F2_D08	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
F2_D12	0	0	3	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
F2_D13	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D14	0	0	2	1	0	0	2	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
F2_D15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F2_D16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
F2_D17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0

Legenda: R - presença do termo na FUC relacionado à farmacogenómica; Ñ - Presença do termo na FUC sem relação à farmacogenómica.

A *tabela 4.7* apresenta de forma estruturada a descrição das UC e conteúdos programáticos presentes nas FUC da F2.

Tabela 4.7 Descrição das UC da F2 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F2_D01 1º Ano, 2º Semestre Obrigatória 4,5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Conceitos básicos de biologia molecular, o conhecimento do genoma, dos mecanismos de expressão e transmissão da informação genética, os fundamentos e aplicações do DNA recombinante, da manipulação genética e da produção de organismos geneticamente modificados.</i> • <i>Projecto do genoma humano e o mapeamento de genes: objetivos e aplicações.</i> • <i>Mutações genéticas e sistemas celulares de reparação e de recombinação do DNA. Detecção de mutações e “DNA fingerprinting”.</i> • <i>DNA e cromossomas; Replicação do DNA; Do DNA à Proteína.</i> • <i>Mutações genéticas e reparação de DNA.</i> • <i>Sequenciação do DNA; Construção de bibliotecas de DNA.</i> • <i>Amplificação de um fragmento de DNA por clonagem numa célula hospedeira; Análise do DNA pela tecnologia de arrays: aplicações ao diagnóstico molecular.</i> 	A; B; C
F2_D02 2º Ano, 1º Semestre Obrigatória 5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nucleótidos e ácidos nucleicos:</i> • <i>Estrutura, e informação genética.</i> 	B
F2_D03 2º Ano, 1º Semestre Obrigatória 5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Microrganismos. Entender as condições em que eles vivem na natureza e in vitro; metabolismo e genética microbiana.</i> 	C
F2_D04 2º Ano, 2º Semestre Obrigatória 5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>O ciclo geral dos fármacos no organismo: Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação.</i> • <i>As alterações na resposta devidas a problemas genéticos. A Farmacogenética.</i> 	A
F2_D08 3º Ano, 1º Semestre Obrigatória 5.5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Agentes interactivos com o ADN. Exemplos.</i> 	A
F2_D12 4º Ano, 2º Semestre Opcional 3 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Conhecer as bases da variabilidade inter- e intra-individual na eficácia/segurança dos fármacos;</i> • <i>Prever a influência de fatores fisiopatológicos e das características genéticas na farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos;</i> • <i>Margem terapêutica e impacto da variabilidade intra- e inter-individual na resposta farmacológica; farmacogenética e importância na farmacoterapia personalizada.</i> • <i>Farmacogenética/farmacogenómica e influência de fatores genéticos (variabilidade genética nas enzimas metabólicas e transportadores, ...) no efeito farmacológico dos fármacos.</i> 	A
F2_D14 5º Ano, 1º Semestre Obrigatória	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Conhecimentos sobre os novos produtos e estratégias terapêuticas e de diagnóstico que resultam dos avanços verificados nas áreas da Biotecnologia molecular, da Engenharia Genética, da genómica e proteómica, bem como</i> 	A; B

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
3 ECTS	<p><i>das Novas Tecnologias do medicamento, e contextualizar a intervenção do farmacêutico com as novas realidades que daí advêm.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nanotecnologia aplicada ao transporte intracelular de material genético para fins terapêuticos.</i> • <i>Testes de diagnóstico de DNA.</i> • <i>Genómica e proteómica: conceitos e implicações na prática farmacêutica.</i> • <i>Farmacogenómica.</i> 	

À semelhança da instituição F1, a instituição F2, também não oferece nenhuma UC dedicada ao estudo específico da PGx. Por outro lado, apresenta-se abaixo da média das sete instituições de ensino em estudo, em termos de contabilização dos termos nas FUC. Neste caso, conta com sete UC com presença de termos relacionados ao tema (média = 9,43), totalizando 55 contagens (média = 72,71), das quais 21 de nível A (média = 22,86), 25 de nível B (média = 39,71) e 9 de nível C (média = 10,14). De acordo com a literatura, uma exposição precoce e frequente a conceitos sobre genética pode ser fundamental (102,103), na F2 estes surgem logo desde o segundo semestre do primeiro ano, com uma abordagem ampla que passa pelo genoma e pelas mutações genéticas de entre outros temas. Verificou-se a presença de termos com relações ao tema de nível A ao longo dos cinco anos do MICEF, surgindo numa UC opcional apenas no quarto ano. No segundo semestre do segundo ano, é introduzida pela primeira vez a PGt, no seguimento da UC F2_D04, a qual apresenta “*As alterações na resposta devidas a problemas genéticos. A Farmacogenética.*” no conteúdo programático da sua FUC. A área em estudo volta posteriormente a aparecer com mais ênfase em duas UC com uma carga de apenas 3 ECTS, uma de carácter opcional no quarto ano (F2_D12), e outra obrigatória de quinto ano (F2_D14). Dos conteúdos programáticos de ambas podem destacar-se: “*Farmacogenética/farmacogenómica e influência de fatores genéticos no efeito farmacológico dos fármacos.*”; “*Testes de diagnóstico de DNA.*”; “*Genómica e proteómica: conceitos e implicações na prática farmacêutica.*”; e simplesmente “*Farmacogenómica.*”. O que nos deixa novamente sem informação mais específica sobre, por exemplo, os pares gene-fármaco abordados nas aulas. Outro ponto a considerar é o facto de por vezes os termos nas FUC poderem ou não estar relacionados a conteúdos sobre a área de interesse, no entanto como esta se encontra escrita de forma geral e superficial, a dedução de tal informação é passível de incorreção.

A **tabela 4.8** apresenta de forma estruturada os resultados da pesquisa por termos nas FUC da terceira instituição (F3).

Tabela 4.8 Análise por termos nas FUC da terceira faculdade (F3).

Termo \ UC	Gene		Genética		RNA/ARN		DNA/ADN		ômica		farmacoge		advers		Medicina personalizada		Medicina de precisão		CYP/citocromo		farmacocinética		farmacodinâmica	
	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ
F3_D01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D02	2	0	3	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D05	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D06	0	0	3	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
F3_D09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
F3_D11	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D12	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
F3_D13	3	0	7	1	8	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D15	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F3_D17	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F3_D18	0	0	2	1	0	0	0	0	3	0	7	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D19	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F3_D20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0
F3_D20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Legenda: R - presença do termo na FUC relacionado à farmacogenômica; Ñ - Presença do termo na FUC sem relação à farmacogenômica.

A **tabela 4.9** apresenta de forma estruturada a descrição das UC e conteúdos programáticos presentes nas FUC da F3.

Tabela 4.9 Descrição das UC da F3 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F3_D02 1º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Fluxo de informação genética nas células. Natureza química do gene, estrutura do DNA e organização em genomas. Replicação, reparação e recombinação do DNA. Variabilidade genética. Transcrição do DNA em RNA. Tradução do RNA em proteínas. Controlo da expressão genética. 	B
F3_D06 2º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Reconhecer a diversidade (morfológica, ultraestrutural, metabólica, genética e taxonómica) dos microrganismos. Admitimos que os alunos depois de aprenderem os conceitos sobre a sua morfologia, estrutura e função, e de distinguírem as características metabólicas e genéticas empregues no processo de identificação vão conseguir estruturar o conhecimento sobre os microrganismos. Aquisição dos conhecimentos sobre o papel do equilíbrio da microbiota humana, o processo de patogénese, a deteção, identificação e controlo de agentes patogénicos, imunidade e a utilização de microrganismos na terapia. 	C
F3_D11 3º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Anticancer agents acting on DNA; alkylating agents, intercalating agents, binding agents, chain cutters, compounds that act on topoisomerases, kinase inhibitors. 	A
F3_D12 3º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Compreender os mecanismos de controlo dos processos de destoxificação sob o ponto de vista genético. Mecanismos gerais de regulação genética. Introdução à farmacogenética e à epidemiologia molecular. A família multigénica dos citocromos P450. Enzimas de conjugação. Transportadores membranares. 	A; B; C
F3_D13 * 3º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Estrutura e evolução dos genomas (nucleares e extra-nucleares) / cromossomas / genes em eucariotas/procariotas. Conceitos básicos de genética molecular são leccionados, com ênfase nos ácidos nucleicos e proteínas, sem deixar de parte a introdução de conceitos com aplicabilidade prática, como o conceito de plasmídeo, enzima de restrição, transformação de bactérias e técnicas básicas de biologia molecular incluindo clonagem, electroforese, sequenciação de DNA, amplificação de DNA por PCR, análise de genes. 	A; B; C
F3_D15 4º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> O genoma viral. Genomas em DNA e RNA. Variabilidade genómica. Fidelidade da replicação. Estrutura do virião e processos moleculares pelos quais os vírus interactivam com o hospedeiro ao nível celular (processos de entrada, replicação e expressão genómica e montagem e saída da célula e focando aspectos relacionados com a resposta defensiva inata do hospedeiro, nomeadamente o silenciamento génico e a indução de interferão). 	C
F3_D18 5º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Aspetos históricos da farmacogenómica. Ecogenómica, Farmacogenética e Farmacogenómica; A farmacogenómica e a promessa da medicina personalizada. Variabilidade na expressão genética. A farmacogenómica na segurança e eficácia. Diferenças interétnicas na resposta a fármacos. Exemplos de tradução para o cenário clínico. Oncologia, doença cardiovascular, psiquiatria, neurologia, doenças infecciosas, inflamação. Relação com a proteómica e a metabonómica. 	A; B

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F3_D19 5º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Farmacogenética: os primeiros passos.</i> • <i>Determinantes de Saúde: genéticos, comportamentais, ambiente e desenvolvimento económico.</i> 	C

Relativamente à instituição F3 foram contabilizados 62 termos relacionados com a PGx distribuídos por 8 FUC, dos quais 17 foram categorizados como pertencendo ao nível A, 35 ao nível B e 10 ao nível C. Nesta instituição existe uma UC dedicada por completo ao ensino da PGx, sendo esta de carácter obrigatório, lecionada no primeiro semestre do quinto ano e com uma ponderação de 6 ECTS. Apesar de serem abordados conceitos e conhecimentos básicos em genética numa UC do primeiro ano, apenas no último ano da licenciatura e do mestrado, surgem UC que abordam conhecimentos aplicados em genética humana, incluindo os de patologia genética e PGt. Assim, o terceiro e o quinto ano são os que apresentam as UC mais interessantes na ótica do presente estudo. A UC F3_D12 faz uma “*Introdução à farmacogenética*”, tema posteriormente desenvolvido na UC F3_D18 que começa o seu conteúdo programático com “*Aspetos históricos da farmacogenómica*” e aborda entre outros conteúdos a “*Variabilidade na expressão genética*”, “*A farmacogenómica na segurança e eficácia*”, “*Diferenças interétnicas na resposta a fármacos*” e ainda “*Exemplos de tradução para o cenário clínico. Oncologia, doença cardiovascular, psiquiatria, neurologia, doenças infecciosas, inflamação*”. Apesar de ser evidente a abordagem a biomarcadores genéticos e fármacos, das áreas referidas, estes pares gene-fármaco não estão novamente indicados na FUC, redigida de forma mais generalista. Deste modo, o acesso a materiais de ensino utilizados nas aulas, como diapositivos, acrescentaria valor na medida em que permitiria avaliar a relevância dos mesmos através de comparações com as categorizações com base em níveis de evidência como as que são feitas pelo CPIC ou a PharmGKB (110,111).

Uma limitação do estudo foi o surgimento de conteúdo programático relevante para a análise e caracterização da UC, relacionado à PGx, que não aparecia aquando da pesquisa por termos, devido aos mesmos não terem sido utilizados na descrição do conteúdo programático (p. ex. “*Diferenças interétnicas na resposta a fármacos.*”).

A **tabela 4.10** apresenta de forma estruturada os resultados da pesquisa por termos nas FUC da quarta instituição (F4).

Tabela 4.10 Análise por termos nas FUC da faculdade 4 (F4).

Termo UC	Gene		Genética		RNA/ARN		DNA/ADN		ômica		farmacoge		advers		Medicina personalizada		Medicina de precisão		CYP/citocromo		farmacocinética		farmacodinâmica	
	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ
	F4_D01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F4_D04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D05	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D06	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D07	2	0	1	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D10	5	0	3	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
F4_D12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F4_D13	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
F4_D14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	1
F4_D15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F4_D20	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D21	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
F4_D23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0
F4_D24	2	0	5	0	0	0	0	0	20	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
F4_D25	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F4_D28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
F4_D29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
F4_D30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
F4_D31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

F4_D32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
F4_D33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Legenda: R - presença do termo na FUC relacionado à farmacogenômica; Ñ - Presença do termo na FUC sem relação à farmacogenômica.

A **tabela 4.11** apresenta de forma estruturada a descrição das UC e conteúdos programáticos presentes nas FUC da F4.

Tabela 4.11 Descrição das UC da F4 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenômica.

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F4_D05 2º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Entender de que modo fatores genéticos e não-genéticos (ex: agentes patogênicos e fármacos) podem contribuir para a alteração da homeostase metabólica e quais as vias que permitem o seu restabelecimento. 	C
F4_D06 2º Ano, 2º Semestre Obrigatória 7 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Genética e diversidade bacteriana. Genética e evolução bacteriana. Mecanismos de transferência genética. Aplicações da engenharia genética microbiana. 	C
F4_D07 2º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Organização supramolecular do material genético; metabolismo do DNA, replicação, reparação e recombinação; transcrição e processamento de RNA. Síntese de proteínas, desde a tradução de mRNA, até ao endereçamento. Práticas laboratoriais: o isolamento de componentes celulares de um tecido animal; expressão de um gene animal; clonagem molecular de um cDNA; pesquisa de alelos de um gene humano. 	B
F4_D10 3º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Bases moleculares da regulação dos genes animais e da diferenciação fenotípica. Bases moleculares das doenças genéticas e diagnóstico molecular. Polimorfismos dos genes humanos: Farmacogenética. DNA recombinante, sequenciação de DNA, PCR. 	A; B
F4_D13 3º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Compreender os mecanismos de ação dos fármacos, nomeadamente de inibidores enzimáticos e antitumorais com ação direta sobre o ADN 	A
F4_D20 4º Ano, 2º Semestre Obrigatória 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Saúde Pública: evolução histórica, condicionantes e determinantes (genéticos, comportamentais e ambientais). 	C
F4_D21 4º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Toxicologia genética. 	A
F4_D24 4º Ano, 2º Semestre Opcional 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> 1) Compreender os princípios básicos da Genética Humana e hereditariedade; 2) Compreender e discutir como é que a variabilidade genética em genes que codificam para enzimas metabolizadoras e de transporte de fármacos pode contribuir para alterações farmacocinéticas. 	A; B

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
	<ul style="list-style-type: none"> • 3) <i>Compreender e discutir como é que a variabilidade genética em genes que codificam para alvos terapêuticos levam a alterações farmacodinâmicas e na evolução clínica;</i> • 4) <i>Discutir o impacto da Farmacogenómica em diferentes áreas terapêuticas;</i> • 5) <i>Aplicar os conceitos de Farmacogenómica de modo a resolver problemas relevantes nos cuidados farmacêuticos, tais como a escolha de um medicamento particular ou a alteração de dose a administrar.</i> • 6) <i>Identificar as principais bases de dados fiáveis na área da Farmacogenómica;</i> • 7) <i>Avaliar criticamente a literatura atual e futura na área da Farmacogenómica.</i> • 1- <i>Conceito gerais de Farmacogenómica,</i> • 2 – <i>Conceitos gerais de Genómica Humana,</i> • 3 - <i>Metodologias utilizadas em Farmacogenómica,</i> • 4 – <i>Farmacogenómica e enzimas de Fase I do metabolismo de fármacos,</i> • 5 - <i>Farmacogenómica e enzimas de Fase II do metabolismo de fármacos,</i> • 6 - <i>Farmacogenómica e transportadores de fármacos,</i> • 7 – <i>Farmacogenómica e Farmacodinâmica,</i> • 8 – <i>Farmacogenómica na terapêutica de Doenças Cardiovasculares,</i> • 9 – <i>Farmacogenómica em Oncologia / Hematologia,</i> • 10 – <i>Farmacogenómica nas Doenças do Sistema Nervoso Central,</i> • 11 – <i>Farmacogenómica em Doenças Infeciosas,</i> • 12 - <i>Farmacogenómica e implicações regulamentares.</i> • 13 - <i>Questões éticas relacionadas com Farmacogenómica</i> • 14 - <i>O futuro da Farmacogenómica - papel do farmacêutico e o desenvolvimento de novos fármacos.</i> • <i>Nas aulas teóricas irão ser discutidos problemas contemporâneos relevantes na área da Farmacogenómica bem como as abordagens técnicas para a sua solução. As aulas práticas têm como objectivo proporcionar ao aluno a discussão crítica dos conhecimentos teóricos adquiridos, através da resolução de problemas práticos, com recurso a ferramentas de bioinformática, nomeadamente através da consulta de bases de dados genéticos. Serão igualmente discutidas as técnicas utilizadas no diagnóstico molecular de polimorfismos genéticos.</i> 	
F4_D25 4º Ano, 2º Semestre Opcional 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Considerações sobre como as alterações genéticas e epigenéticas podem estar na origem de tumores.</i> • <i>Influência e importância dos biomarcadores e da farmacogenómica no desenvolvimento de terapias de precisão</i> 	A; C

Nas FUC da instituição F4 foi possível contabilizar o mesmo número de termos da instituição F3 (62), tendo estes sido categorizados de maneira bastante distinta. Desses, 35 foram associados ao nível A, 19 ao nível de relação B e 8 ao nível C. Também como na instituição anterior, foi possível identificar uma UC especialmente dedicada ao ensino da PGx. No entanto, esta apresenta carácter opcional e ponderação de 4 ECTS, sendo lecionada no segundo semestre do quarto ano. Os primeiros anos de licenciatura são

dedicados a UC de carácter mais geral, surgindo os primeiros termos de relação nível A apenas no terceiro ano, na UC F4_D10, a qual introduz a PGt através de polimorfismos dos genes humanos. No quarto ano, os alunos desta instituição, dispõem de duas UC opcionais que abordam o tema em maior profundidade. Ambas no segundo semestre e com uma ponderação de 4 ECTS. A F4_D25, que aborda a importância da PGx na oncologia, e a F4_D24, de cariz mais abrangente. Em ambas as FUC, não é possível identificar quais os biomarcadores abordados, no entanto é possível extrair outras informações de relevo, sobretudo da FUC da F4_D24, as quais são passíveis de serem comparadas às estratégias de ensino presentes na literatura (98). Nesta UC, o aluno adquire conhecimentos desde os princípios básicos da genética humana e de como a variabilidade genética pode contribuir para alterações farmacocinética e farmacodinâmicas, até à aplicação da PGx para seleção de um medicamento e alterações de dose, bem como competências para avaliação da literatura atual e futura na área da PGx, e conseqüentemente a identificação de bases de dados fiáveis na área. São abordados temas como a PGx e enzimas de fase I e II do metabolismo, bem como transportadores de fármacos, a PGx na terapêutica de doenças cardiovasculares, do sistema nervoso central, das doenças infecciosas e em oncologia/hematologia. Questões éticas e o futuro da PGx são também temas abordados. A FUC revela ainda a discussão de *“problemas contemporâneos relevantes na área da Farmacogenómica bem como as abordagens técnicas para a sua solução”* nas aulas teóricas. E *“resolução de problemas práticos, com recurso a ferramentas de bioinformática, nomeadamente através da consulta de bases de dados genéticos”* e *“técnicas utilizadas no diagnóstico molecular de polimorfismos genéticos”* nas aulas práticas.

A **tabela 4.12** apresenta de forma estruturada os resultados da pesquisa por termos nas FUC da quinta instituição (F5).

Tabela 4.12 Análise por termos nas FUC da faculdade 5 (F5).

Termo UC	Gene		Genética		RNA/ARN		DNA/ADN		ômica		farmacoge		advers		Medicina personalizada		Medicina de precisão		CYP/citocromo		farmacocinética		farmacodinâmica	
	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ
F5_D01	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
F5_D02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
F5_D03	1	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
F5_D04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
F5_D05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
F5_D06	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	1	
F5_D07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	
F5_D08	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
F5_D09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
F5_D10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	
F5_D11	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
F5_D12	0	0	4	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Legenda: R - presença do termo na FUC relacionado à farmacogenómica; Ñ - Presença do termo na FUC sem relação à farmacogenómica.

A **tabela 4.13** apresenta de forma estruturada a descrição das UC e conteúdos programáticos presentes nas FUC da F5.

Tabela 4.13 Descrição das UC da F5 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F5_D01 1º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Extração de DNA genómico; Quantificação e verificação da pureza do DNA. 	B
F5_D03 2º Ano, 2º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Identificar e descrever os princípios da nutrição e genética microbiana; GENÉTICA MICROBIANA- Genoma bacteriano. Testes de mutagenicidade. Plasmídeos. Processos de transferência horizontal de genes. Elementos móveis de DNA. Transformação genética de microrganismos. 	C
F5_D07 3º Ano, Semestre A1 Obrigatória 8 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Fornecer conhecimentos actuais sobre as estruturas químicas e a sua relação com os mecanismos moleculares de farmacológica e com aspetos farmacocinéticos das famílias de fármacos mais utilizadas na prática clínica. 	A*

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F5_D12 5º Ano, 1º Semestre Opcional 3 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Entender, planejar e estudar os fatores genéticos associados à alteração da resposta aos fármacos no indivíduo de forma a individualizar e aumentar a eficácia terapêutica.</i> • <i>Conceitos e Bases teóricas associadas à Genética, Farmacogenética e Farmacogenómica.</i> • <i>Implicações da genética na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos.</i> • <i>Ecogenética e Saúde pública.</i> 	A; B

Se por um lado a primeira instituição era a que mais termos apresentava nas suas FUC, a instituição F5 encontra-se no extremo oposto. Com apenas 15 contabilizações, distribuídas por 4 UC, com proporções de 4, 5 e 6 termos para os níveis de relação A, B e C respetivamente. Uma possível explicação deste fenómeno relaciona-se com o facto da F5 ser uma instituição que apresenta UC anuais, com número de ECTS mais elevado, como é o caso da UC F5_D04, com uma carga de 20 ECTS. Assim estas UC têm uma maior abrangência de conteúdos, bem como um estudo mais aprofundado dos mesmos, apresentando, no entanto, FUC padronizadas, pelo que é possível, que algumas abranjam a área de ensino da genética humana, e mais especificamente da PGx, não sendo possível encontrar, no entanto, os termos chave que foram usados para analisar as FUC. A F5_D07 é a única UC de carácter obrigatório na qual surge um termo relacionável de nível A*, embora a descrição do conteúdo programático seja vaga, referindo apenas “*fornecer conhecimentos actuais sobre as estruturas químicas e a sua relação com os mecanismos moleculares de ação farmacológica e com aspetos farmacocinéticos das famílias de fármacos mais utilizadas na prática clínica*”, presume-se que a variabilidade genética pode ser uma das condicionantes abordadas. No quinto ano surge, no entanto, uma UC de carácter opcional e ponderação de 3 ECTS dedicada à PGx. Nesta UC são abordados “*Conceitos e Bases teóricas associadas à Genética, Farmacogenética e Farmacogenómica*” e pretende-se ainda que o aluno “*entenda, planeie e estude os fatores genéticos associados à alteração da resposta aos fármacos no indivíduo de forma a individualizar e aumentar a eficácia terapêutica*”.

A **tabela 4.14** apresenta de forma estruturada os resultados da pesquisa por termos nas FUC da sexta instituição (F1).

Tabela 4.14 Análise por termos nas FUC da faculdade 6 (F6).

Termo UC	Gene		Genética		RNA/ARN		DNA/ADN		ômica		farmacoge		advers		Medicina personalizada		Medicina de precisão		CYP/citocromo		farmacocinética		farmacodinâmica	
	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ
F6_D01	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D04	2	0	3	0	2	0	13	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D06	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
F6_D08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F6_D09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D10	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
F6_D12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	1
F6_D13	0	0	8	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
F6_D16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D17	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D18	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F6_D21	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F6_D22	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Legenda: R - presença do termo na FUC relacionado à farmacogenômica; Ñ - Presença do termo na FUC sem relação à farmacogenômica.

A **tabela 4.15** apresenta de forma estruturada a descrição das UC e conteúdos programáticos presentes nas FUC da F6.

Tabela 4.15 Descrição das UC da F6 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F6_D01 1º Ano, 1º Semestre Obrigatória 6 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Compreensão dos mecanismos moleculares que governam os processos celulares fundamentais (<i>Expressão genética, Ciclo Celular, Sinalização celular, Células estaminais, Apoptose</i>). Replicação do DNA; Transcrição; Tradução; Expressão genética. 	B
F6_D04 2º Ano, 1º Semestre Obrigatória 5,5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Saber como é atualmente possível isolar, analisar e manipular genes, assim como alterar o genoma dos organismos vivos. Os processos celulares relacionados com a transmissão da informação genética (<i>replicação, transcrição e síntese proteica</i>). Conhecer as técnicas principais de Engenharia Genética e demonstrar algumas das suas aplicações no diagnóstico de doenças genéticas, na deteção de infeções e na biotecnologia. Replicação e Transcrição do DNA; RNA eucariótico e RNA catalítico; Mutação génica e reparação do DNA; Tecnologia e Aplicações de DNA recombinante. Programa Prático: Isolamento de DNA genómico humano e análise estrutural de DNA por espectroscopia UV; Isolamento de DNA plasmídico; Digestão de DNA genómico e plasmídico com enzimas de restrição; Eletroforese em gel de agarose, análise dos fragmentos de DNA; Amplificação de DNA humano pela reação em cadeia da polimerase (PCR); Análise bioinformática da sequência de genes bacterianos e humanos. 	A; B; C
F6_D06 2º Ano, 2º Semestre Obrigatória 4,5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Análise de DNA: Análise por espectrofotometria e por eletroforese em gel de agarose. Efeito hipercrómico do DNA. 	B
F6_D10 3º Ano, 1º Semestre Obrigatória 4,5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Genética Microbiana. Genética: transferência de caracteres genéticos por conjugação. 	B; C
F6_D13 3º Ano, 2º Semestre Obrigatória 5,5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Métodos clássicos de estudo da genética: estudos de segregação familiar, estudos de mapeamento genético e estudos citogenéticos; Conceitos principais do estudo de doenças genéticas em humanos: dominância / recessividade, penetrância / expressividade, hereditariedade monogénica, poligénica ou multifactorial, cálculo de risco genético em familiares de indivíduos com doença genética; Genética quantitativa. Genética Mendeliana; Ligação, Crossing over e Mapeamento cromossómico; Variação cromossómica; Anomalias cromossómicas. 	B; C
F6_D17 4º Ano, 2º Semestre Obrigatória 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Organização genómica. 	C
F6_D18 5º Ano, 1º Semestre Obrigatória 3,5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Genética: Tipos de amostras para avaliação. Extração do DNA. Técnica de PCR. 	B
F6_D21	<ul style="list-style-type: none"> Doenças genéticas. 	A

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
5º Ano, 1º Semestre Obrigatória 4,5 ECTS		
F6_D22 5º Ano, 1º Semestre Obrigatória 3,5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Identificar as potencialidades das terapias genicas e celulares.</i> • <i>Terapia Génica.</i> 	A

A instituição F6 apresenta no seu plano de estudos 46 termos-chave analisados, estes estão distribuídos por 9 UC. Esta é a instituição que menos contabilizações soma relativamente a termos de nível A, apenas 3, encontrando-se a maioria destes termos associados ao nível B, relativo a conhecimentos e conceitos básicos, 37 contagens, e finalmente 6 associados ao nível C. Sublinha-se a existência de uma exposição precoce e consistente à genética ao longo do curso, com termos relacionados à genética humana, a aparecerem em UC obrigatórias de todos os anos, excetuando o quarto. No entanto, nesta instituição também ainda não existe uma UC dedicada especificamente ao ensino da PGx, e além disto, os termos “farmacoge”, “medicina de precisão” e “medicina personalizada” não aparecem em nenhuma das FUC de todo o seu plano de estudos.

A **tabela 4.16** apresenta de forma estruturada os resultados da pesquisa por termos nas FUC da sétima instituição (F7).

Tabela 4.16 Análise por termos nas FUC da faculdade 7 (F7).

Termo \ UC	Gene		Genética		RNA/ARN		DNA/ADN		ômica		farmacoge		advers		Medicina personalizada		Medicina de precisão		CYP/citocromo		farmacocinética		farmacodinâmica	
	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ	R	Ñ
F7_D01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D02	2	0	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D03	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D05	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D06	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D08	0	0	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D10	0	0	2	0	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0
F7_D12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0
F7_D13	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D14	2	0	16	0	0	0	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
F7_D16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
F7_D17	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D18	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0
F7_D19	1	0	5	0	0	0	1	0	11	0	12	0	1	0	3	0	0	0	0	0	2	0	2	0
F7_D20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7_D21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
F7_D22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
F7_D23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Legenda: R - presença do termo na FUC relacionado à farmacogenômica; Ñ - Presença do termo na FUC sem relação à farmacogenômica.

A **tabela 4.17** apresenta de forma estruturada a descrição das UC e conteúdos programáticos presentes nas FUC da F7.

Tabela 4.17 Descrição das UC da F7 e conteúdos programáticos relacionados à farmacogenómica.

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
F7_D02 1º Ano, 1º Semestre Obrigatória 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Mecanismos de armazenamento e transmissão da informação genética. Conceito de gene. Replicação, transcrição e tradução: Processo de replicação do DNA, garfo de replicação, DNA polimerases; O processo de transcrição, RNA polimerases; Código genético. 	B
F7_D05 1º Ano, 2º Semestre Obrigatória 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Genética: Leis de Mendel; Hereditariedade recessiva, dominante e ligada ao sexo; Variações de dominância. 	B
F7_D06 1º Ano, 2º Semestre Obrigatória 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> A informação biológica: Composição e estrutura primária dos ácidos nucleicos; Estrutura tridimensional do DNA; Estrutura tridimensional dos vários RNAs. 	B
F7_D08 2º Ano, 1º Semestre Obrigatória 5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Breves noções de genética bacteriana: Replicação de DNA, síntese de RNA e síntese proteica Mutações e transferência de material genético 	B
F7_D10 2º Ano, 2º Semestre Obrigatória 5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Moléculas da biologia molecular: DNA, RNA e proteínas. Replicação do DNA. Técnicas laboratoriais de Biologia Molecular: Extração de DNA; Polimerase chain reaction (PCR); Sequenciação de DNA; Tipagem genética; Técnicas de manipulação da expressão génica em eucariotas; Microarrays de DNA; Detecção de interações proteína-proteína e proteína-DNA; Noções básicas de bioinformática Mecanismos de armazenamento, transmissão e utilização da informação genética e regulação destes processos. 	B
F7_D13 3º Ano, 1º Semestre Obrigatória 5 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Genética e o ambiente: susceptibilidade e doenças multifactoriais. Neoplasia e acumulação de mutações genéticas; oncogenes e genes supressores. Compreender o papel da genética e do ambiente na susceptibilidade e ocorrência de doença. 	B
F7_D14 3º Ano, 1º Semestre Obrigatória 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Introdução à genética humana; Estrutura e replicação do ADN; Mutação, Reparação e Recombinação do ADN; Cromossomas e alterações cromossómicas (Citogenética); Herança genética multifatorial; Interação génica; Rastreamento e testes genéticos; Genética do cancro; Genética e epigenética; Diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças genéticas; Genética Forense. Variabilidade genética das populações e a forma como os genes são transmitidos. A importância da genética no diagnóstico e no tratamento clínico. Principais técnicas de citogenética, de amplificação de ADN e estudar a variabilidade genética das populações. 	A; B; C
F7_D17 3º Ano, 2º Semestre Obrigatória 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> Genética: Organização do genoma; Mutação e recombinação. 	C
F7_D18	<ul style="list-style-type: none"> Apresentação: A farmacocinética de um fármaco depende de diversos fatores relacionados quer com as propriedades físico- 	A

Descrição da UC	Conteúdo Programático	Nível de Relação
4º Ano, Semestre T1 Obrigatória 6 ECTS	<p><i>químicas do fármaco e do medicamento, quer com propriedades relativas ao doente (sexo, idade, função renal, função hepática, polimorfismos genéticos...).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aplicação da farmacocinética a populações específicas.</i> • <i>Aplicação da farmacocinética a situações clínicas.</i> 	
F7_D19 4º Ano, Semestre T2 Obrigatória 4 ECTS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Farmacogenética e farmacogenómica: Definição e conceitos; Vantagens da Farmacogenómica; A relação da Farmacogenómica com a farmacocinética e a farmacodinâmica; Objetivos da farmacogenómica: candidate gene analysis, genome-wide association studies e human genome project.</i> • <i>Metodologias: Métodos aplicados na prática clínica; Análise de DNA: PCR e sequenciação; Biomarcadores.</i> • <i>Medicina Personalizada: História, conteúdos, objetivos e aplicação da medicina personalizada.</i> • <i>Vantagens e aplicação clínica da farmacogenómica: Doenças cardiovasculares; Doenças oncológicas; Doenças neurológicas.</i> • <i>Farmacogenómica: conceitos éticos, legais e sociais.</i> • <i>Objetivos: Perceber como alterações genéticas influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos;</i> • <i>Conhecer diferentes técnicas utilizadas na prática clínica que permitem detetar as alterações genéticas;</i> • <i>Reconhecer a importância da Farmacogenómica na medicina personalizada para aumentar o efeito terapêutico e reduzir a toxicidade dos fármacos;</i> • <i>Conhecer as aplicações clínicas da Farmacogenómica em diferentes patologias (ex: cardiovasculares, oncológicas e neurológicas).</i> 	A; B

Na última das sete instituições das quais as FUC foram possíveis de obter, a F7, foram encontrados 85 termos relacionados, distribuídos por 10 UC e pelos diferentes níveis de relação nas quantidades de 30, 51 e 4 termos para os níveis A, B e C respetivamente. Através desta análise é possível afirmar que existe uma base contruída nos primeiros anos, com várias UC a introduzirem conceitos e conhecimentos básicos em genética, surgindo no terceiro ano uma UC obrigatória dedicada à genética humana que aborda entre outros assuntos “*testes genéticos*”, “*Diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças genéticas*” e, a “*Variabilidade genética das populações e a forma como os genes são transmitidos. A importância da genética no diagnóstico e no tratamento clínico*”. No quarto ano surgem ainda duas UC de especial interesse: a F7_D18, que relaciona farmacocinética com a genética; e a F7_D19, dedicada ao ensino da PGx. Ambas as UC, de carácter obrigatório, diferem no número de créditos, 6 ECTS para a primeira e 4 para a segunda. A F7_D19, apresenta na sua FUC conteúdos promissores ao anunciar definições e conceitos sobre PGx, vantagens e objetivos da mesma, metodologias, biomarcadores, aplicações em áreas como as doenças cardiovasculares, oncológicas e neurológicas e ainda questões éticas, legais e sociais.

De forma a resumir os resultados obtidos através da análise indireta, verificaram-se nas sete instituições analisadas uma média de 72,71 termos relacionados, o que, em termos médios, representou uma categorização de: 22,86 termos categorizados como pertencentes ao nível de relação A, relativos a conhecimentos aplicados em genética humana, incluindo a patologia genética e a PGx; 39,71 ao nível B, referente a conhecimentos básicos e conceitos em genética; e, 10,14 termos foram identificados como conhecimentos complementares, de nível C. Em média, cada instituição apresentou pelo menos um dos 12 termos pesquisados em 9,43 UC. A F1 foi a instituição com maior número de termos relacionados presentes nas suas FUC, 184 no total, 50 dos quais nível A e 106 nível B. Contrariamente, a F5 foi a instituição com menor número de termos encontrados nas suas FUC, apenas 15, 4 nível A e 5 de nível B, sendo que esta instituição tem UC que são lecionadas durante todo o ano letivo, com ECTS bastante elevados e um menor número de UC no plano curricular global.

Relativamente ao ensino da PGx, as instituições F1 e F2 adotam uma estratégia que passa pela inexistência de uma UC específica e dedicada ao tópico, sendo a área de estudo abordada noutras UC ao longo do MICF. À semelhança das duas instituições anteriores, a F6 também não oferece uma UC sobre PGx, no entanto, no plano de estudos desta instituição surgem apenas 3 termos de nível de relação A e os termos “farmacoge”, “medicina de precisão” e “medicina personalizada” não aparecem nas pesquisas. Outras duas instituições optam por oferecer uma UC opcional de PGx no quarto ano, apresentando esta uma ponderação de 4 ECTS e surgindo após uma UC obrigatória que introduz a área de estudos no terceiro ano, no caso da F4; e uma ponderação de 3 ECTS e sem menções prévias à PGx nas FUC das UC anteriores no caso da F5. Finalmente a F3 e a F7 apresentam UC obrigatórias dedicadas ao ensino da PGx, mesmo após a temática já ter surgido noutras UC anteriores. Assim, três das sete instituições não oferecem uma UC especialmente dedicada ao ensino de conhecimentos da PGx, sendo visível que este tema é abordado noutras UC em duas dessas instituições. Por outro lado, outras duas oferecem uma UC opcional com ponderação de 4 e 3 ECTS e, também duas instituições têm no seu plano de estudos uma UC obrigatória sobre PGx, uma de 6 e outra de 4 ECTS.

Das sete instituições que ministram o curso de MICF em Portugal, a UC de PGx surge em 57,2% dos planos de estudo, metade são UC de carácter obrigatório e outra metade de carácter opcional. Duas instituições, correspondentes a 28,6% dos planos de estudo avaliados não incluem uma UC independente para o ensino da PGx, no entanto esta área

é abordada noutras UC do plano de estudos. Finalmente, apenas uma instituição (14,3%) não aborda no seu plano de estudos a PGx. Outros estudos que realizaram caracterizações curriculares semelhantes reportaram: nos EUA, 89% dos planos de estudos incluem a PGx, mas apenas 21% dos respondentes – instituições que ministram o curso de CF - relataram conter nos seus planos de estudos uma UC independente dedicada à mesma, ainda assim praticamente metade mencionou um aumento de horas no futuro (93); na Grécia e na Itália a PGx foi ensinada em todos os planos de estudo avaliados, muitas das vezes como UC independente (94); e na Espanha a UC independente sobre a PGx era ministrada em apenas 26,1% dos planos de estudos, sendo essencialmente uma UC de carácter obrigatório (95).

Para além da análise das FUC foram também analisadas as respostas a um questionário sobre PGx dirigido aos finalistas do MICF.

O ano de 2020 terminou com a OF a registar 576 inscrições de novos membros, a grande maioria dos quais recém-diplomados por uma das nove instituições de ensino superior que lecionam o MICF (112). Por outro lado, o segundo método de caracterização, o questionário disseminado pelos alunos finalistas, que acabaram ou começavam o 5º ano do MICF, contou com 120 respostas. As respostas referentes às idades dos inquiridos podem ser observadas na caixa de bigodes referente à *figura 4.2*. O mínimo foi 21 anos (n=8), justificável por finalistas de quarto ano, e o máximo 38 anos (n=2). O quartil 1 (Q1) é 22 anos, e coincidentemente, o quartil 2 (Q2), correspondente à mediana, é igual ao quartil 3 (Q3), que são iguais a 23 anos. A maioria dos inquiridos tem 22 anos (n=33), 23 anos (n=51) e 24 anos (n=13), o que é condizente com as idades expectáveis para alunos finalistas do MICF. A média é de 23 anos e meio (23,46 anos) e a moda e a mediana são 23 anos. Existem ainda alguns *outliers* ($Q3 + 1,5AIQ$) observáveis.

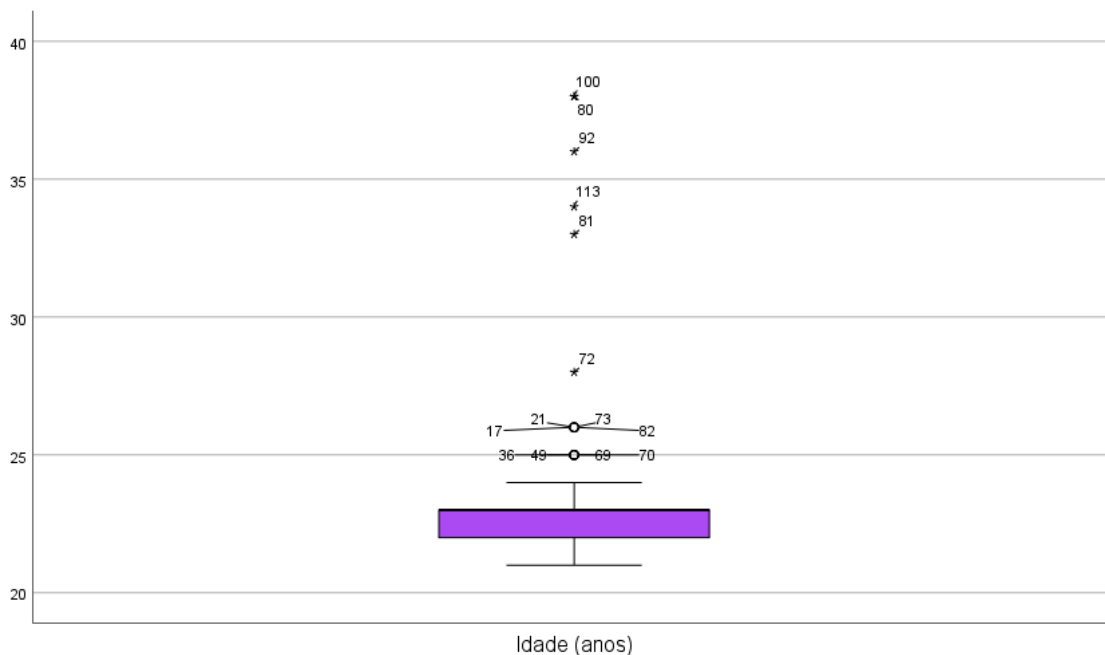


Figura 4.2 Representação em caixa de bigodes das respostas relativas à idade dos respondentes.

Na **figura 4.3** apresenta-se o gráfico relativo ao género dos participantes onde é possível observar uma maior predominância do género feminino (81%) sobre o masculino (19%), o que também é condizente com a realidade do MICF.

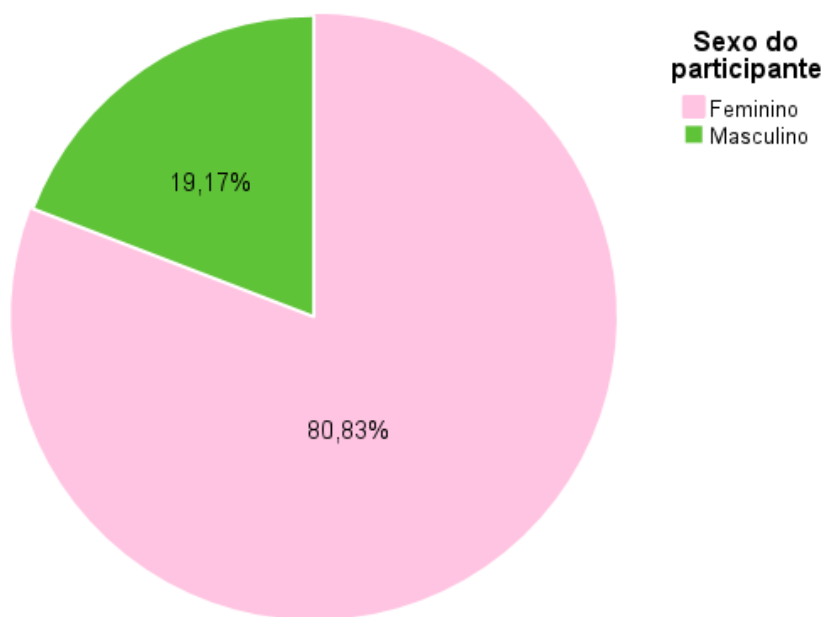


Figura 4.3 Representação gráfica e percentual do sexo dos participantes.

Foi também possível averiguar que a grande maioria dos participantes frequenta o curso de MICF como primeiro curso, havendo, no entanto, alguns que já têm outras licenciaturas, destacando-se um participante com uma licenciatura em farmácia e outro com um doutoramento.

Os códigos postais dos participantes foram também recolhidos e posteriormente transformados e organizados por localidade, distrito e região (NUTS-II). Destaca-se um maior número de participantes oriundos dos distritos de Lisboa, Porto e Faro e, correspondentemente, das regiões de Lisboa e Vale do Tejo e Norte (**Fig. 4.4**).

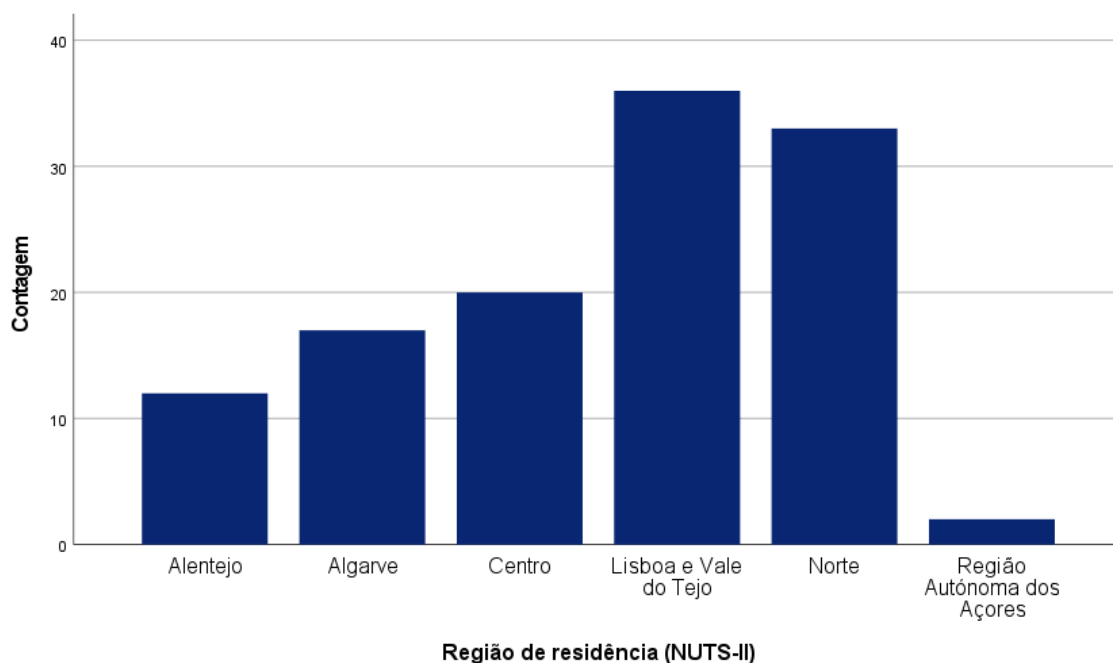


Figura 4.4 Região de residência (NUTS-II) dos participantes do questionário.

Quando questionados acerca dos seus planos futuros após conclusão do MICF, o maior grupo de respondentes, 30,8%, admite ainda não saber, 23,3% (n=28) dos inquiridos, responderam que pretendem ser farmacêuticos comunitários, e um grupo significativo, 10% (n=12), indica ter interesse na área da farmácia hospitalar, onde a PGx pode ser implementada num futuro próximo (113). Outros destaques vão ainda para uma percentagem superior a 11% de finalistas que pretende prosseguir para estudos pós-graduados, quando contabilizada a resposta de um finalista que o pretende fazer enquanto exerce na farmácia comunitária e, 2,5% dos finalistas que pretendem ser farmacêuticos de análises clínicas ou genética. Os resultados completos podem ser observados na **tabela 4.18**.

Tabela 4.18 Respostas dos finalistas relativas aos seus planos pós conclusão do MICF.

	Contagem	Porcentagem
Farmacêutico(a) comunitário(a)	28	23,3
Farmacêutico(a) da indústria farmacêutica	17	14,2
Prosseguir para estudos pós-graduados (pós-graduação, mestrado 2º ciclo ou doutoramento)	13	10,8
Farmacêutico(a) hospitalar	12	10,0
Farmacêutico(a) de assuntos regulamentares	4	3,3
Farmacêutico(a) de análises clínicas ou genética	3	2,5
Cosmética	1	0,8
Distribuição Farmacêutica	1	0,8
Farmacêutico comunitário e prosseguir para estudos pós-graduados (pós-graduação, mestrado 2º ciclo ou doutoramento)	1	0,8
Investigação e desenvolvimento	1	0,8
Medicina	1	0,8
Avaliação económica de medicamentos/tecnologias	1	0,8
Ainda não sei	37	30,8
Total	120	100,0

A fechar o quadro de perguntas de cariz sociodemográfico, os finalistas foram questionados acerca da instituição onde estudam. Sendo as respostas visíveis no gráfico da **figura 4.5**. A instituição mais prevalente é a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), logo seguida pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP) e da UALG. Por outro lado, não foram obtidas respostas de finalistas da CESPU, Universidade Fernando Pessoa e Instituto Universitário Egas Moniz.

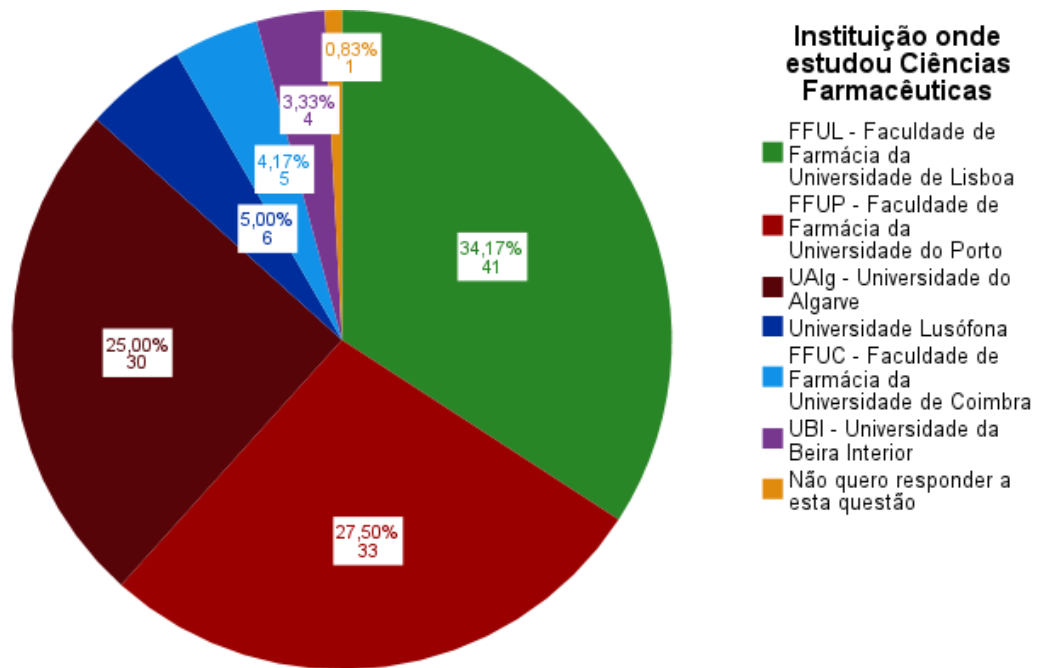


Figura 4.5 Percentagens dos inquiridos relativamente às instituições onde estudam Ciências Farmacêuticas.

O segundo conjunto de perguntas relaciona-se com a caracterização curricular. Tal como discutido anteriormente uma abordagem precoce e frequente, com UC sobre biologia molecular e/ou genética, é uma estratégia eficaz que os cursos devem adotar (102,103). O gráfico da **figura 4.6** expõe as respostas dos finalistas inquiridos relativamente à presença de uma UC dedicada à genética humana na instituição onde estudam, neste é possível verificar que a maioria dos alunos reporta quer uma UC de cariz obrigatório, quer uma UC opcional no seu MICF.

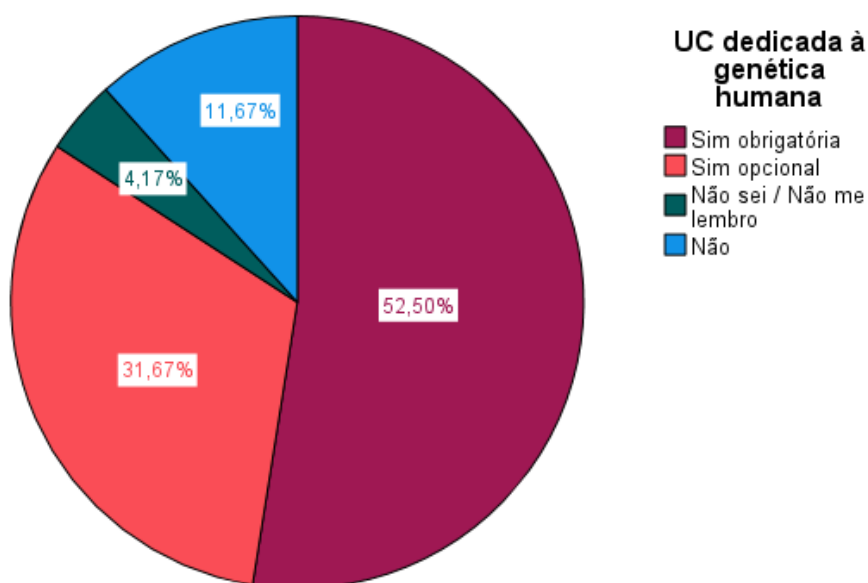


Figura 4.6 Respostas dos finalistas inquiridos relativas às perceções da presença de uma UC dedicada à genética humana.

Os finalistas foram também questionados sobre a presença no seu MICF de uma UC específica dedicada à PGx e qual o cariz da mesma, pelo menos 30% dos finalistas frequentaram uma UC dedicada ao ensino da PGx, sendo esta a percentagem de respondentes cujo plano de estudos da instituição onde estudam inclui uma UC de carácter obrigatório. O maior grupo, correspondente a 33,33% das respostas, informa que a UC em questão é de carácter opcional no seu MICF, sendo o gráfico, correspondente à **figura 4.7**, completo com as percentagens ligeiramente superiores a 8% e 28% relativamente a alunos que não se recordam e cujas instituições não oferecem uma UC exclusivamente dedicada à PGx.

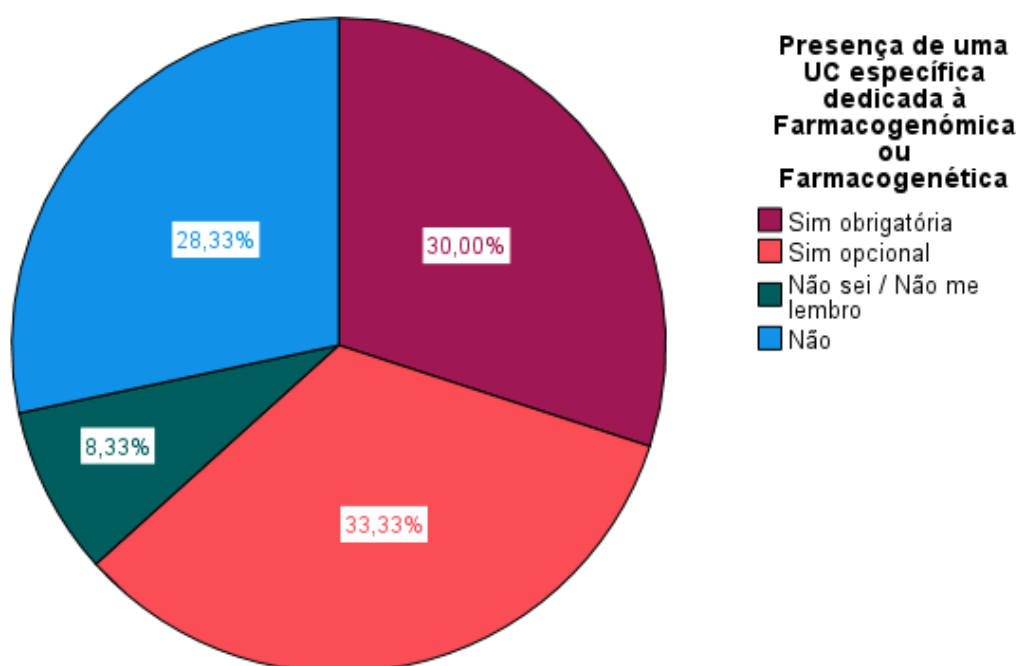


Figura 4.7 Representação gráfica e percentual das respostas dos finalistas inquiridos relativa à presença de uma UC específica dedicada à farmacogenómica e o seu carácter, obrigatório ou opcional.

Finalizando o conjunto de perguntas relativo à caracterização curricular, os finalistas foram inquiridos acerca da abordagem à temática da PGx noutras UC do plano de estudos da instituição onde estudam. Foi pedido aos finalistas que considerassem UC de nome igual ou semelhante, tendo 33 respondido não se lembrarem de ver esta temática abordada em qualquer outra UC, dois responderam farmacocinética/farmacodinâmica e outros 4 UC distintas, farmacoepidemiologia e farmacovigilância, fármacos anticancerígenos, microbiologia e biologia. As UC que os finalistas mais relataram ter abordado esta área foram as UC de genética, farmacologia, toxicologia e biologia molecular, tal como é demonstrado na **figura 4.8**.

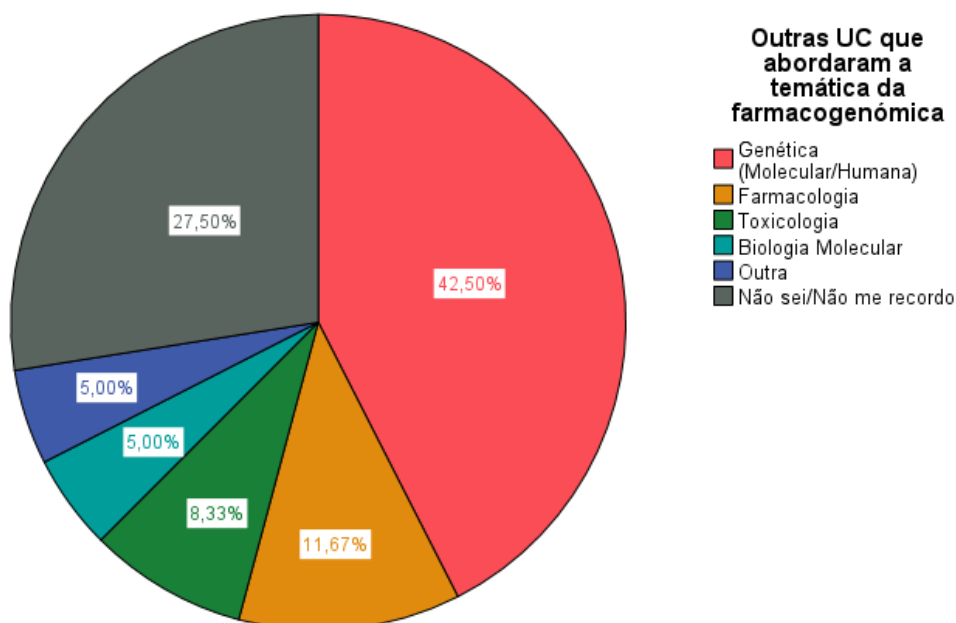
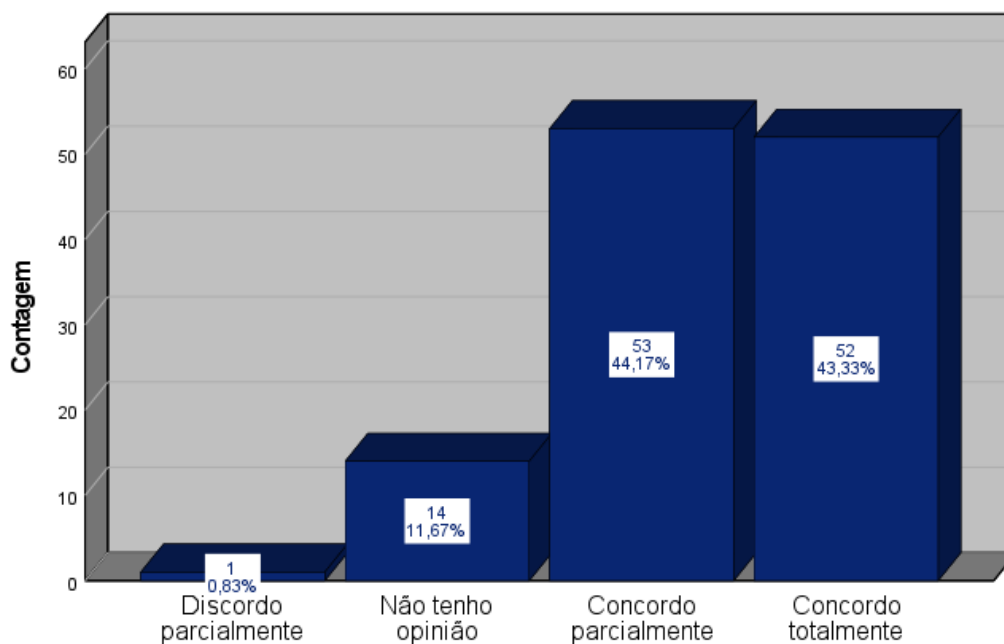


Figura 4.8 UC que abordam a temática da farmacogenómica nos diferentes planos de estudos das instituições que ministram o curso de MICF segundo respostas dos finalistas dos mesmos.

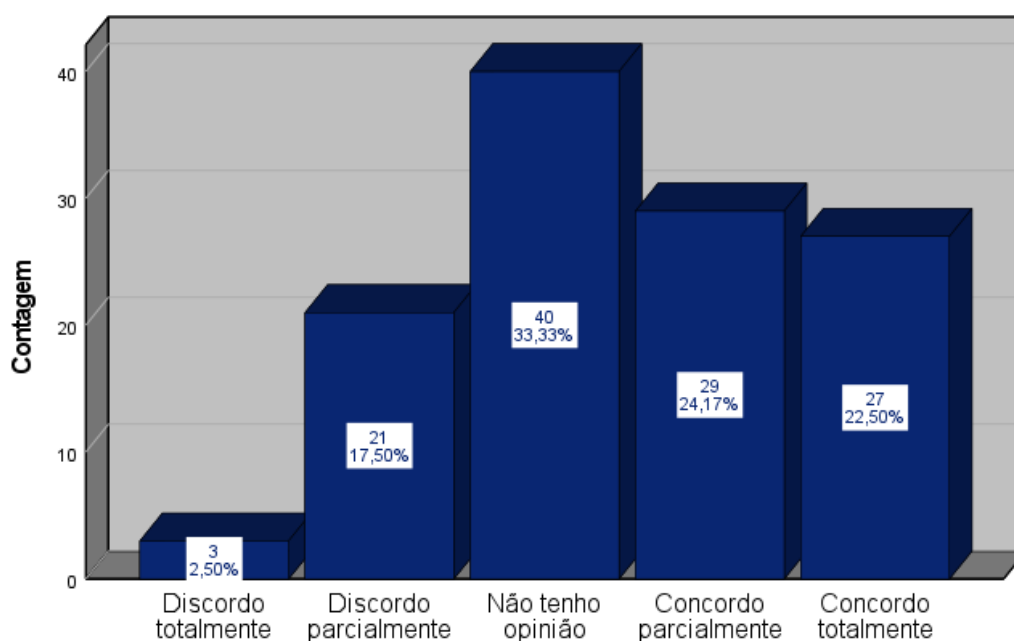
A terceira secção de perguntas do questionário abordou as perceções da relevância clínica da PGx. Foram efetuadas cinco questões às quais os finalistas podiam responder com o auxílio de uma escala de Likert, com valores variáveis entre um e cinco. Na legenda da escala os inquiridos podiam selecionar: 1- Discordo totalmente; 2- Discordo parcialmente; 3- Não tenho opinião; 4- Concordo parcialmente; e 5- Concordo totalmente. Com uma moda igual a quatro, a maioria dos finalistas concordou parcialmente que a PGx constitui uma área importante das CF. Além disto, a percentagem combinada superior a 87%, de finalistas que consideram que a PGx constitui uma área importante das CF, com apenas uma resposta discordante, faz dos presentes resultados, representado graficamente na **figura 4.9**, referentes ao estudo realizado em Portugal, ainda mais altos dos que os obtidos nos EUA, mais especificamente, nas escolas de farmácia de Nova Iorque e Nova Jérсия, onde 81% inquiridos considerou a PGx como uma ferramenta importante para os farmacêuticos (96).



A PGx constitui uma área importante das CF.

Figura 4.9 Percepções dos finalistas acerca da importância da PGx nas CF.

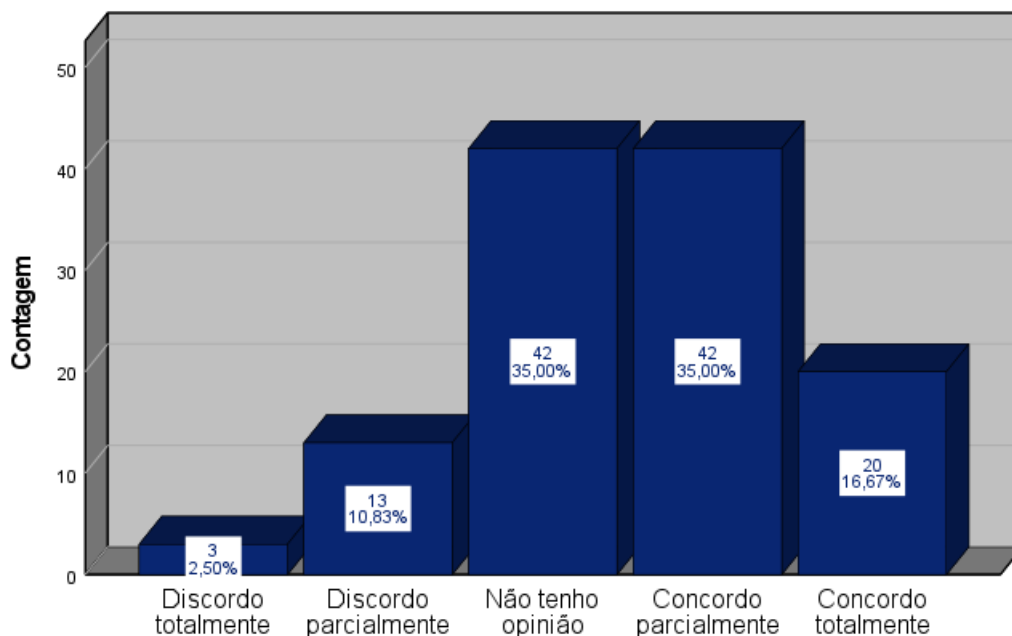
A maior parte dos finalistas ainda não tem opinião acerca da integração da PGx na sua atividade enquanto farmacêutico. Ainda assim, 46% concorda que esta poderá vir a ser parte da sua profissão farmacêutica. Estes resultados (*fig. 4.10*) ficam bastante aquém dos obtidos nos EUA, onde 63% afirma a PGx como parte integrante da profissão farmacêutica (96).



A PGx pode vir a ser parte integrante da minha atividade enquanto farmacêutico(a).

Figura 4.10 Percepções dos finalistas relativas à integração da PGx na sua atividade enquanto farmacêutico.

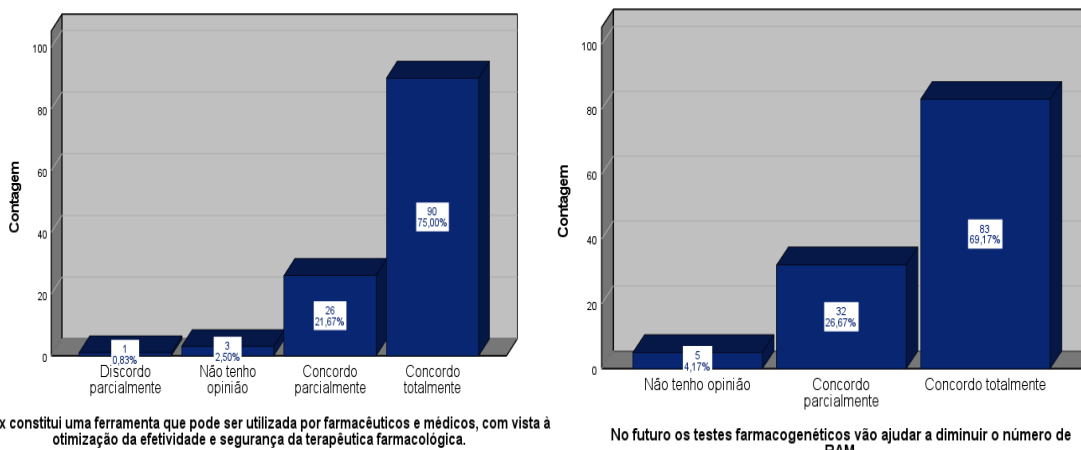
Quando questionados sobre se achavam que poderiam ser confrontados com questões relacionadas com a PGx enquanto farmacêuticos, apenas 51,7% dos finalistas respondentes preveem que sim, comparativamente aos 69% dos alunos dos EUA (96). A totalidade das respostas dos finalistas apresenta-se no gráfico da *figura 4.11*.



Poderei ser confrontado(a) com questões relacionadas com a PGx aquando da minha prática profissional como farmacêutico(a).

Figura 4.11 Previsão dos finalistas acerca do confronto com questões farmacogenómicas.

Relativamente ao uso e vantagens da PGx os finalistas parecem bastante consensuais, tal como pode ser observado na *figura 4.12*. Para ambas as questões foi obtida uma moda igual a cinco, com o maior grupo de finalistas a concordar plenamente. Apenas uma percentagem ligeiramente inferior a 4% dos finalistas não concorda com uma otimização da efetividade e segurança da terapêutica farmacológica através da aplicação da PGx por médicos e farmacêuticos, não tendo nenhum aluno discordado de que os testes farmacogenéticos poderão ajudar a diminuir o número de RAM. Estes resultados estão ao nível dos reportados por alunos dos Países Baixos em 2017, também eles com grandes expectativas de que a PGx pudesse tornar a farmacoterapia mais segura e eficaz (97).

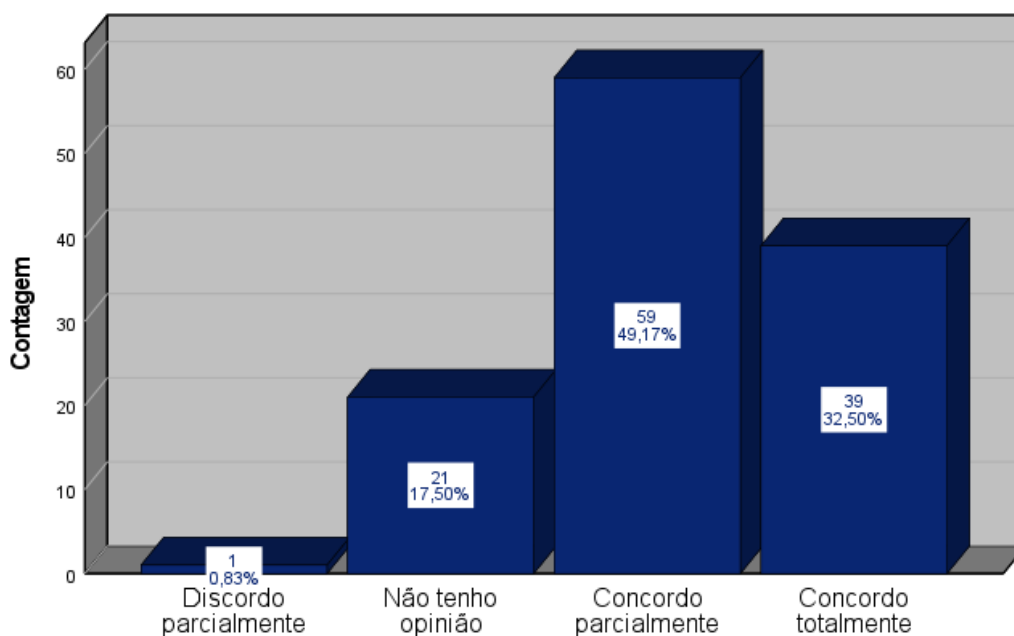


A PGx constitui uma ferramenta que pode ser utilizada por farmacêuticos e médicos, com vista à otimização da efetividade e segurança da terapêutica farmacológica.

No futuro os testes farmacogenéticos vão ajudar a diminuir o número de RAM.

Figura 4.12 Perguntas no âmbito das vantagens do uso da PGx. Perceções dos finalistas.

À semelhança da secção anterior, o próximo grupo de perguntas também foi avaliado com recurso a escalas de Likert. Constituído por quatro questões, cujas respostas dos finalistas se representam nas **figuras 4.13 a 4.16**, o objetivo foi de avaliar as atitudes face à formação em PGx/PGt. Primeiramente os finalistas deram a sua opinião, se concordam ou não, que deveriam ter conhecimentos substanciais de PGx. Neste caso a moda foi “concordo parcialmente”, tendo a percentagem de alunos que concordam sido de 81,7%, percentagem ligeiramente superior à dos finalistas americanos, 75% dos quais afirma que a PGx deve ser abordada ao detalhe nas faculdades de farmácia (96).



Os finalistas do MICF devem ter conhecimentos substanciais de PGx.

Figura 4.13 Atitudes face à formação. Devem os finalistas ter conhecimentos substanciais na área da PGx? Respostas dos mesmos.

Quando questionados se a PGx foi uma componente relevante do seu MICF 30% discordou e apenas 35,8% disse que sim, nos EUA esta percentagem também não foi além dos 40% de finalistas que sentiram que a PGx foi uma componente relevante do seu currículo.

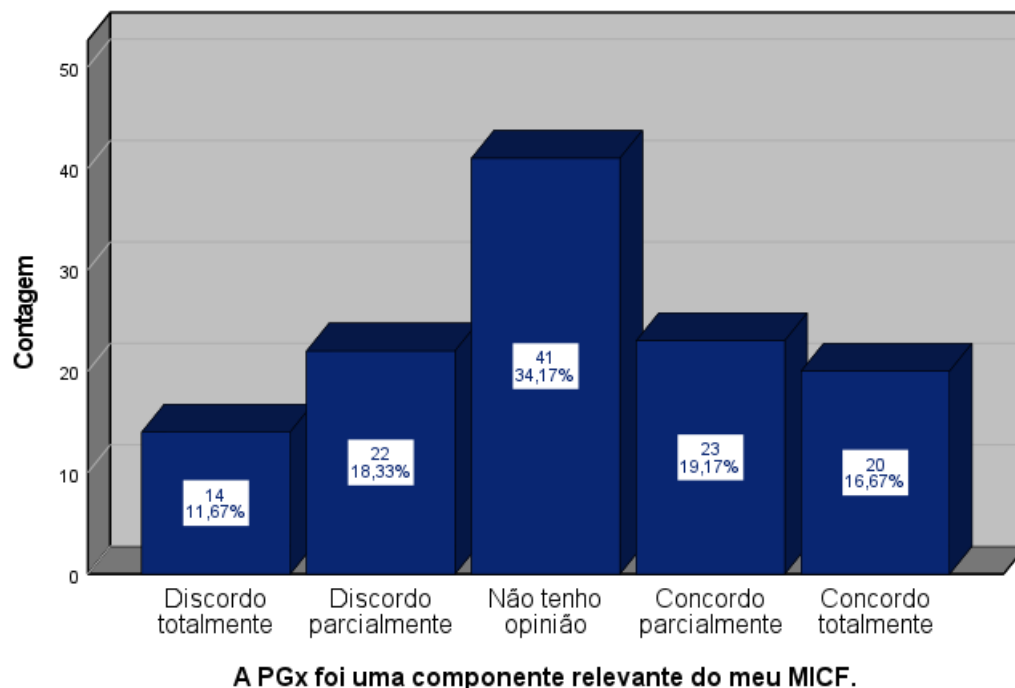


Figura 4.14 Respostas dos finalistas acerca da relevância da PGx no plano de estudos do seu MICF.

De seguida os inquiridos deram o seu parecer em relação à abordagem da PGx como uma UC independente do MICF. A maior parte, 40 alunos, concordam parcialmente que a PGx deveria constituir uma UC do MICF, e apenas 10% discordam.

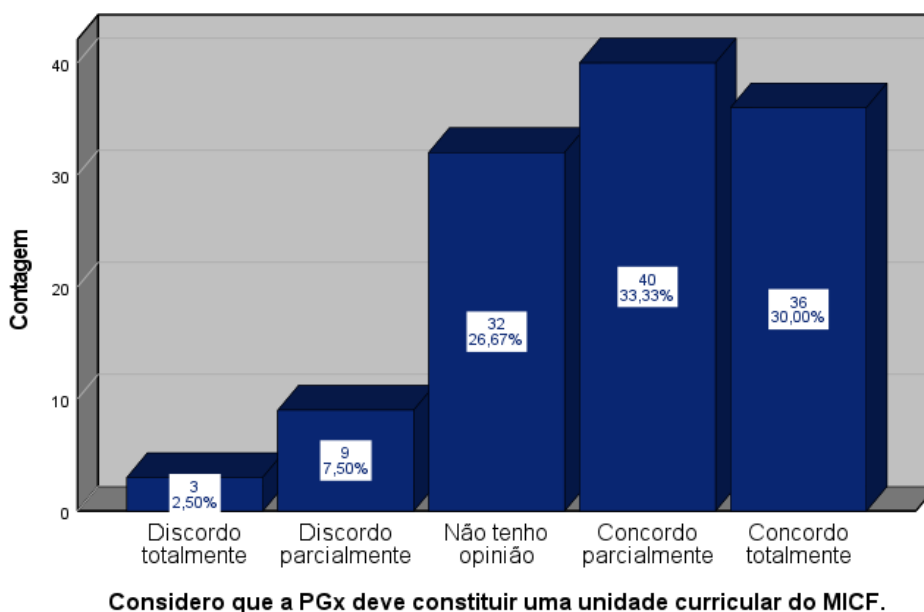


Figura 4.15 Deve a PGx constituir uma UC do MICF? Atitudes dos alunos finalistas face à formação em PGx.

Ora se nos EUA 56% dos alunos finalistas de escolas de farmácia indica intenções de consultar literatura relacionada com a PGx após a graduação (96), em Portugal, as respostas dos finalistas do MICF praticamente coincidem, 52,5% dos mesmos afirmam ter interesse em aprofundar os seus conhecimentos sobre PGx.

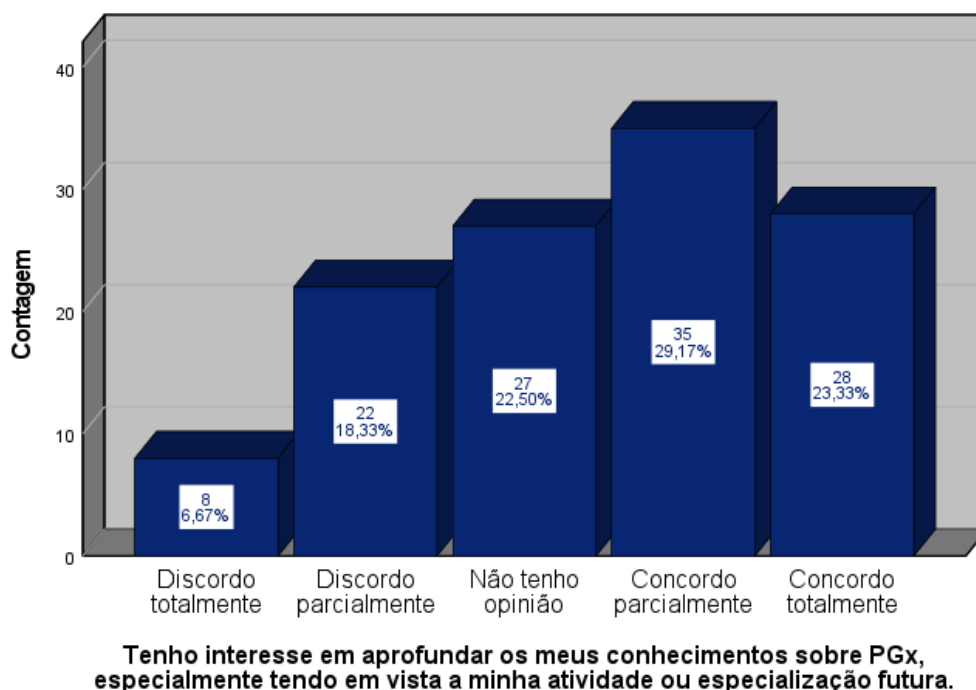


Figura 4.16 Interesse dos finalistas do MICF em Portugal em aprofundar conhecimentos farmacogenómicos.

O último grupo de questões ambiciona avaliar as perceções do ensino-aprendizagem e conhecimentos na área da PGx. À semelhança dos estudantes de farmácia dos Países Baixos, dos quais 27,7% se sentiam qualificados para receber o resultado farmacogenético de um doente, interpretá-lo e aconselhar o médico responsável pelo tratamento (97). Quando questionados sobre a sua aptidão para aplicar os seus conhecimentos de PGx na prática clínica, menos de 25% do universo de finalista inquiridos afirma sentir-se confiante, tal como pode ser observado na **figura 4.17**.

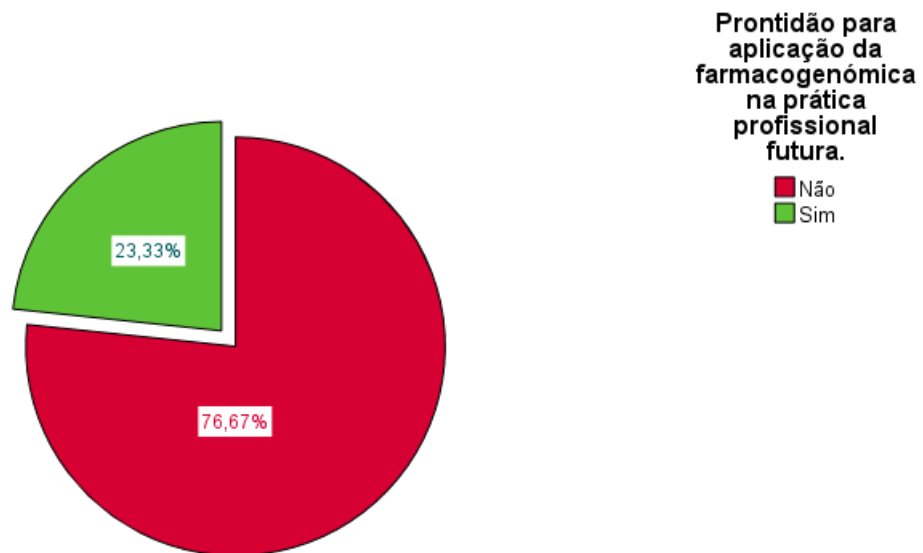


Figura 4.17 Respostas dos finalistas dos vários MICF relativas à sua autorrelatada prontidão para uso da farmacogenômica na prática clínica.

Relativamente à primeira pergunta de avaliação de conhecimentos na área da PGx os resultados foram bastante satisfatórios. Com o intuito de avaliar conhecimentos básicos de genética humana, os inquiridos responderam “sim” ou “não” à seguinte afirmação: “Diferenças subtis no genoma de uma pessoa podem ter um grande impacto na resposta a medicamentos”. No total apenas foi possível contabilizar uma resposta errada, tal como se observa na **figura 4.18**.

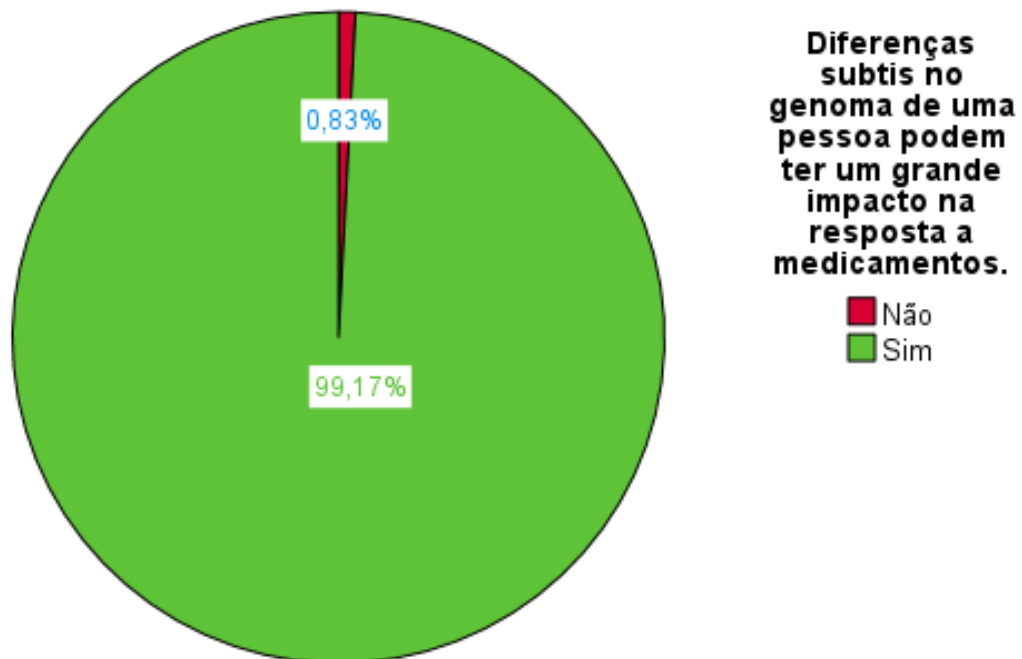


Figura 4.18 Questão de avaliação de conhecimentos acerca da farmacogenômica: "Diferenças subtis no genoma de uma pessoa podem ter um grande impacto na resposta a medicamentos"?

De modo a avaliar conhecimentos básicos de PGx, os inquiridos responderam à seguinte pergunta: “Existem testes farmacogenéticos para a maioria dos medicamentos”. Apesar da grande maioria ter respondido de forma acertada já houve um maior número de respostas erradas a esta questão, foram 17 respostas erradas que contrastaram com as 103 corretas. As percentagens são expressas na *figura 4.19*.

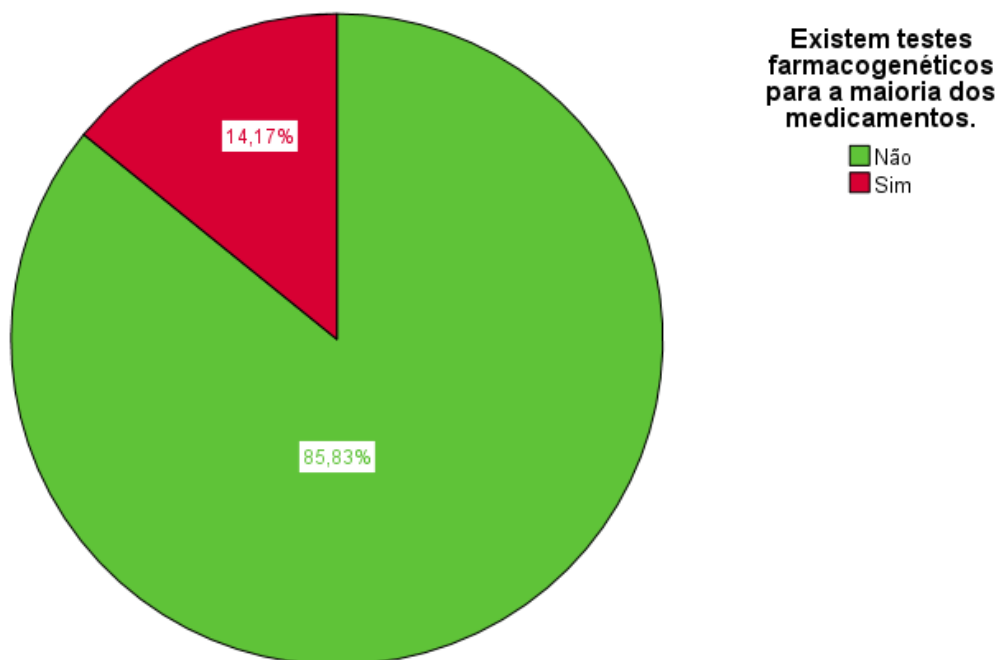


Figura 4.19 Questão de avaliação de conhecimentos acerca da farmacogenómica: "Existem testes farmacogenéticos para a maioria dos medicamentos"?

Com vista a perceber quais os conhecimentos mais aprofundados em PGx dos alunos finalistas do MICF em Portugal, estes foram convidados a enumerar cinco fármacos cujos testes farmacogenéticos fossem aconselhados. Dos 120 participantes apenas 34 responderam a esta pergunta, verificando-se uma taxa de resposta de 28%, tendo sido possível obter um total de 93 respostas. Os fármacos que os finalistas mais mencionaram foram: a varfarina (14 respostas); o abacavir (7 respostas); e a codeína e a carbamazepina (6 respostas cada). Destacaram-se pela negativa 15 respostas erradas. Numa segunda pergunta pediu-se aos finalistas que indicassem duas fontes de informação PGx fidedigna. Apenas 22%, corresponde a 26 finalistas, responderam, obtendo-se um total de 46 respostas. No topo de respostas mais mencionadas aparecem: a EMA (9 respostas); o PubMed e a FDA (com 8 respostas cada); e a PharmGKB (6 respostas). Destacando-se o CPIC, o qual foi mencionado por apenas dois alunos, menos de 2% dos inquiridos.

A *figura 4.20* revela um dos sinais de que Portugal poderá estar atrasado na implementação desta área da ciência. A comparação direta entre a percentagem de alunos

dos Países Baixos capazes de recomendar testes farmacogenéticos e os finalistas portugueses é contrastante. Apenas 4 alunos, 3%, afirma ser capaz de fazer recomendações sobre os mesmos, enquanto 15%, 18 alunos, indica ser capaz de o fazer apenas para alguns medicamentos. Por outro lado, nos Países Baixos, 75% dos alunos de farmácia vê-se qualificado para recomendar testes farmacogenéticos aos doentes.

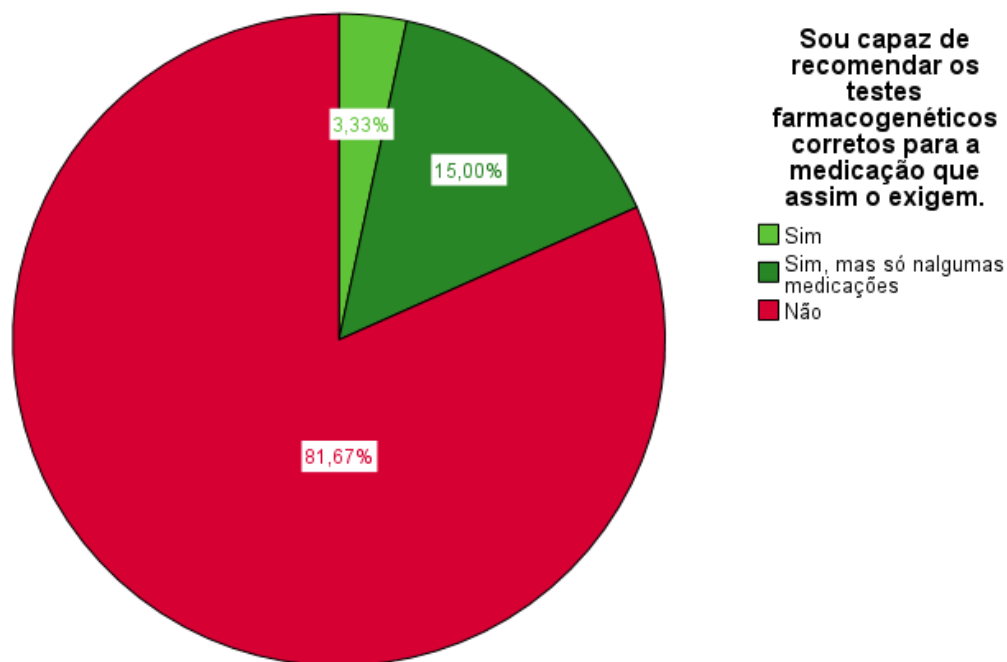


Figura 4.20 Capacidade autorrelatada dos finalistas para a recomendação de testes farmacogenéticos.

Relativamente à interpretação dos resultados dos testes farmacogenéticos os finalistas revelam-se mais confiantes em si mesmos, 7 afirmam ser capazes de fazer uma correta interpretação, 68 concordam que provavelmente o fariam após alguma formação, e apenas os restantes 45 admitem não os saber interpretar. A **figura 4.21** remete-nos para estes valores apresentados de forma percentual. Apesar disso, os resultados ainda são ligeiramente inferiores aos 27% de finalistas dos EUA que reporta saber interpretar os resultados dos testes farmacogenéticos (96).

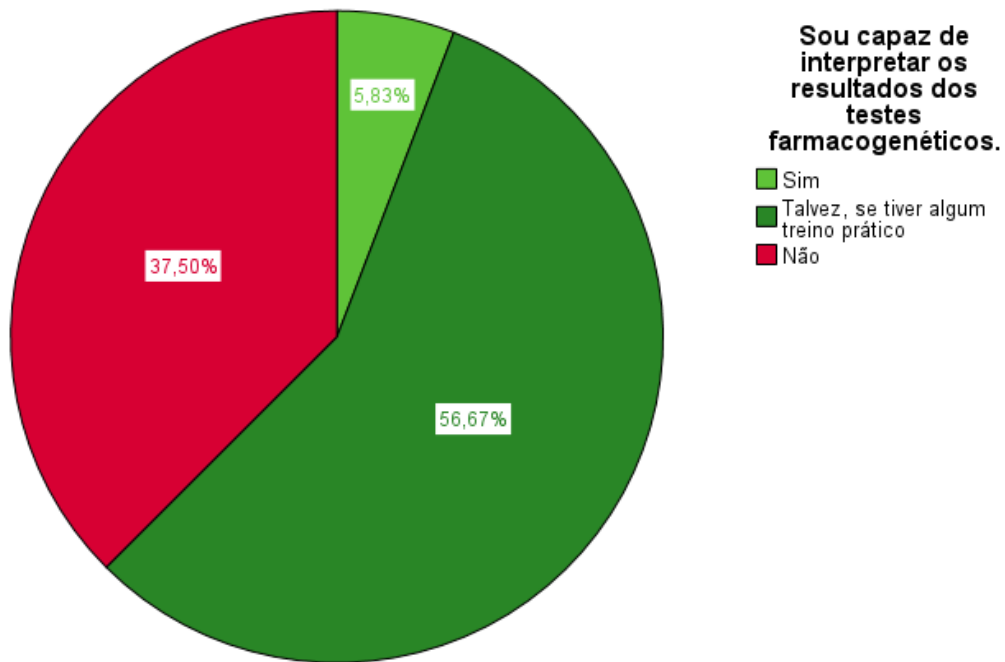


Figura 4.21 Capacidade autorrelatada dos finalistas para a interpretação de testes farmacogenéticos.

A **figura 4.22** revela que praticamente 75% dos finalistas admite não saber o que fazer com a informação PGx, apenas 32 dos 120 inquiridos referem ser capazes de identificar alternativas terapêuticas ou mudanças de posologia baseadas em resultados de testes farmacogenéticos.

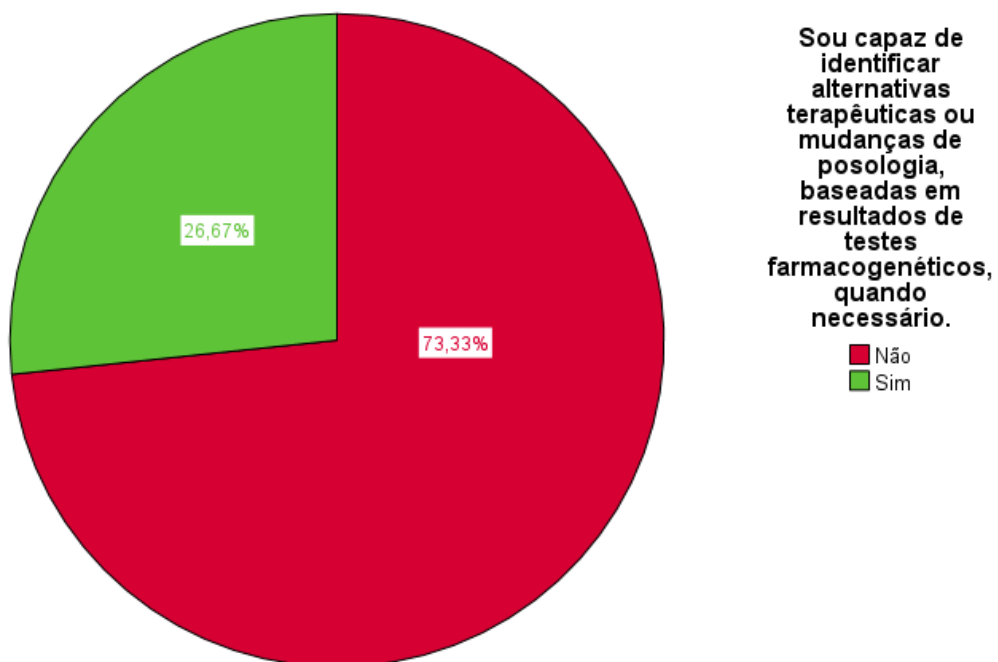


Figura 4.22 Capacidade autorrelatada dos finalistas para identificar alternativas terapêuticas ou mudanças de posologia com base em resultados de testes farmacogenéticos.

Finalmente, os finalistas responderam se conheciam ou não orientações internacionais sobre os testes genéticos de seleção terapêutica (*fig. 4.23*), como por exemplo as disponibilizadas pelo CPIC, sendo que, apenas 8 afirmaram ter conhecimento sobre as mesmas. Este valor está em concordância com as respostas dadas em relação às fontes, pergunta anterior, e bastante abaixo dos 38% de finalistas americanos que conhecem as *guidelines* do CPIC (96).

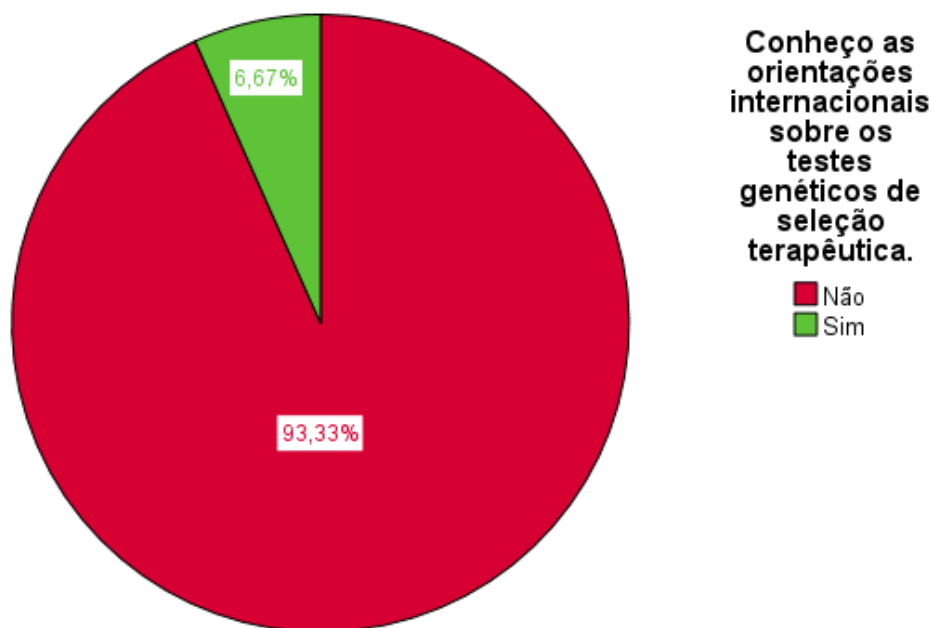


Figura 4.23 Conhecimentos autorrelatados dos finalistas acerca de orientações internacionais sobre testes farmacogenéticos.

No final do questionário todos os finalistas tiveram a oportunidade de deixar um comentário, destacando-se alguns pontos-chave:

- Preocupação com o pouco conhecimento sobre a área;
- Planos de estudo que não abordam a PGx ou lhe dão pouco ênfase;
- Altas expectativas sobre o futuro da PGx;
- Interesse sobre a temática;
- Inclusão da PGx nas UC de farmacologia;
- UC opcionais que deveriam ser obrigatórias, nomeadamente genética humana e PGx.

Na presente investigação utilizou-se, na construção da amostra, uma amostragem não probabilística intencional, tendo como critério ser finalista do curso de MICF. Além disto, existiram outras limitações na obtenção da amostra, nomeadamente a falta de apoio por parte das instituições e alguns núcleos de estudantes na disseminação dos questionários,

e a falta de adesão por parte de alguns finalistas. Assim, temos presente uma amostra não representativa, impossibilitando a generalização dos dados obtidos através da aplicação de testes de hipóteses. Apesar da impossibilidade de aplicação de inferência estatística, a presente amostra revela utilidade através da análise descritiva, retirando-se uma ideia da variedade de realidades de ensino sobre a PGx nos MICF em Portugal. Outro aspeto, eventualmente limitativo, relaciona-se com o facto de não ter sido solicitado a média de final curso ou o intervalo em que a mesma cabe, desse modo seria possível fazer uma análise estatística de modo a identificar a presença de *outliers* e descartando-os.

Tal como o método direto, também o método indireto esteve sujeito a várias limitações. Desde cedo que a descrição geral dos conteúdos do programa que é feita na FUC, não sendo descrito que biomarcadores genéticos são abordados, impossibilitou a avaliação da relevância dos mesmos através de comparações com as categorizações com base em níveis de evidência como as que são disponibilizadas pelo CPIC ou pela PharmGKB. Outro ponto a considerar é que os termos analisados podem, por vezes, não estar relacionados com a PGx, no entanto, mais uma vez a descrição sumária dos conteúdos programáticos na FUC, que têm de seguir uma padronização, e são limitadas no número de caracteres, pode induzir a interpretações erradas. Outra limitação tem a ver com o cumprimento dos programas descritos, pois, embora seja expectável que os conteúdos descritos na FUC sejam todos lecionados, muitas vezes, pode não haver tempo e embora estejam descritos, acabam por não ser lecionados. Além disto, surgiram ainda relacionados à área de ensino da PGx, descrições no programa das FUC que não continham nenhum dos termos inicialmente analisados, se por um lado estas puderam ser detetadas num programa de uma UC específica, que foi alvo de uma análise mais criteriosa, tais descrições podem não ter sido detetadas nas restantes UC, que foram somente alvo de análise pela ferramenta de localização de termos. Finalmente, houve ainda algumas UC anuais, com elevados números de créditos, e FUC de tamanho padrão que podem não conter todo o conteúdo programático da UC. Uma eventual recolha de materiais de ensino, utilizados pelos docentes, ou um questionário dirigido aos mesmos, poderia contribuir para ultrapassar algumas destas limitações numa pesquisa futura.

4.4. Considerações Finais

Este foi o primeiro estudo que visou fazer uma revisão curricular ao ensino da PGx em Portugal, facto pelo qual é impossível realizar uma avaliação da evolução do tópico em causa. Esta porta, fica, no entanto, de agora em diante aberta a novas pesquisas.

Através da análise indireta foi possível observar que a UC específica de PGx surge em 57,2% dos sete planos de estudo avaliados, metade são UC de carácter obrigatório e outra metade de carácter opcional. Duas instituições, 28,6% dos planos de estudo avaliados, não incluem uma UC específica para o ensino da PGx, no entanto esta área é abordada noutras UC do plano de estudos. A última instituição, correspondente a 14,3%, não aborda no seu plano de estudos a PGx.

Por outro lado, a análise direta apurou que 87% dos finalistas concorda que a PGx constitui uma área importante das CF, 46% concorda que a PGx poderá vir a ser parte da sua profissão enquanto farmacêutico, e a quase totalidade dos finalistas tem altas expectativas na melhoria da farmacoterapia com recurso à PGx. Apesar de 82% dos finalistas pensarem que deveriam ter conhecimentos substanciais de PGx, apenas 36% considerou que esta tinha sido uma componente relevante do seu MICEF. Os finalistas mostraram bons conhecimentos básicos sobre a PGx, no entanto quando questionados sobre cinco fármacos com recomendações farmacogenómicas e duas fontes onde procurar informação, as taxas de resposta foram de 28% e de 22% respetivamente. Dos 120 respondentes, 3% considera-se capaz de recomendar os testes farmacogenéticos mais apropriados para a medicação que assim o exija, 6% diz-se capaz de interpretar os resultados de um teste farmacogenético e 7% conhece as *guidelines* internacionais.

A comparação com o universo dos farmacêuticos no ativo, através do inquérito disseminado pela OF junto dos seus inscitos, permitirá obter informação acerca dos conhecimentos que este profissional já detém, nomeadamente de formações anteriores e da sua prática diária, bem como conhecer as suas atitudes e perceções face ao ensino.

Apesar de ainda não se perspetivar claramente a implementação clínica da PGx, temos conhecimento sobre quais as barreiras a superar, sendo uma das mais urgentes a da formação de profissionais de saúde, especialistas, nesta área em concreto. Os farmacêuticos constituirão um elemento preponderante neste campo, sendo para tal necessário uma forte componente formativa, especialmente no curso de MICEF. No entanto, esta não será só por si suficiente, e a formação pós-graduada deve também ela

ser mais desenvolvida, através da criação de mais ofertas, sejam elas cursos creditados, *online* com duração de algumas horas, formações particulares, por parte de empresas com testes farmacogenéticos no mercado, com o objetivo da dinamização dos mesmos, ou até mesmo cursos de um ou dois anos de duração, em contexto prático de aplicação da PGx.

5. Conclusões e Perspetivas Futuras

Uma UC sobre princípios da genética deve ser considerada um pré-requisito ao ensino da PGx. Esta, por sua vez, deve constituir uma UC independente e obrigatória do MICF para fornecer aos futuros farmacêuticos uma compreensão completa da componente genética na variabilidade da resposta do doente ao fármaco.

Existem várias estratégias que podem contribuir para o enriquecimento do plano de estudos do MICF com vista a integrar, ou consolidar, o ensino da PGx. Uma estratégia possível para uniformizar o ensino desta área, poderia passar pela criação de um programa de ensino compartilhado, que envolvesse uma colaboração interinstitucional, tal como já acontece com o programa de formação de PGx americano do *National Human Genome Institute PharmGenEd*, com resultados demonstrados (104).

Na Revisão Descritiva da Literatura foi feito um levantamento das competências específicas necessárias ao farmacêutico, dividindo-as em quatro áreas: i) competências básicas de genética; ii) genética e doença; iii) PGx e PGt; e, iv) implicações éticas, legais e sociais e resumidas as estratégias educacionais necessárias à expansão e implementação da PGx. O *site* do CPIC, disponibiliza uma lista atualizada, dos biomarcadores com níveis de evidência mais altos que podem ser utilizados por todos nas atividades formativas. Para além das recomendações de farmacoterapia baseadas na PGx, há outros aspetos que devem ser igualmente abordados, como a disponibilidade e interpretação de testes farmacogenéticos e outros fatores que possam influenciar o seu uso prático.

A tabela 3.2, lista tópicos representativos e atividades de aprendizagem passíveis de serem usadas nas aulas de PGx, mas as possibilidades que se abrem podem ser mais abrangentes, podendo os alunos realizar projetos para outras UC, como gestão farmacêutica por exemplo, com propostas e planos operacionais de negócio de como estabelecer um novo serviço de PGx. Poderiam também em UC como genética, ao aprender técnicas básicas de genética molecular, realizar um teste farmacogenético em painel, cedido por exemplo por uma empresa parceira, com uma amostra pessoal para uma relação mais estreita dos alunos com o tema.

A profissão farmacêutica tem uma grande oportunidade de ser um elemento fundamental nesta área, avançando neste caminho como líderes na investigação e na prática clínica. No entanto, para concretizar essa visão da PGx clínica, há uma necessidade imediata e

crítica de educar e formar os estudantes e profissionais. Mudanças na abordagem à formação – integrando as bases teóricas da PGx e a sua aplicação na prática clínica –farão uma grande diferença no atendimento ao doente (98). A formação em PGx deve também fazer parte da formação contínua de profissionais de saúde, e estes devem promover a disseminação do conhecimento da PGx de forma mais simples, junto do público em geral (10).

Espera-se que futuramente haja integração da PGx nos registos de saúde eletrónicos com apoio ao nível da decisão clínica e que sempre que uma medicação nova com acionável em termos de PGx seja solicitada, o profissional de saúde seja alertado para incorporar os resultados existentes no seu processo de decisão. É razoável assumir que no futuro serão feitos mais testes preventivos, eventualmente logo à nascença como o teste do pezinho, e que os dados obtidos acompanhem o registo médico do indivíduo ao longo da vida. O futuro começa agora e estamos aqui para a ajudar a construí-lo.

6. Referências Bibliográficas

1. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacogenomic practice: EMA/CHMP/718998/2016 [Internet]. Vol. 44. 2016 [cited 2020 Apr 15]. p. 19. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/good-pharmacogenomic-practice>
2. van der Wouden CH, Paasman E, Teichert M, Crone MR, Guchelaar H-J, Swen JJ. Assessing the Implementation of Pharmacogenomic Panel-Testing in Primary Care in the Netherlands Utilizing a Theoretical Framework. *J Clin Med*. 2020;9(3):814.
3. Kim W-Y, Kim H-S, Oh M, Shin J-G. Survey of physicians' views on the clinical implementation of pharmacogenomics-based personalized therapy. *Transl Clin Pharmacol*. 2020;28(1):34.
4. Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, Hulick PJ. Pharmacogenomics: Prescribing Precisely. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):977–90.
5. European Medicines Agency. ICH E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. 2007. [Internet]. [cited 2020 Jul 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-15-establish-definitions-genomic-biomarkers-pharmacogenomics-pharmacogenetics-genomic-data_en.pdf.
6. Owusu-Obeng A, Weitzel KW, Hatton RC, Staley BJ, Ashton J, Cooper-Dehoff RM, et al. Emerging roles for pharmacists in clinical implementation of pharmacogenomics. *Pharmacotherapy*. 2014;34(10):1102–12.
7. Johnson SG. Leading clinical pharmacogenomics implementation: Advancing pharmacy practice. *Am J Heal Pharm*. 2015;72(15):1324–8.
8. Crews KR, Cross SJ, McCormick JN, Baker DK, Molinelli AR, Richard M, et al. Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service. *Am J Heal Pharm*. 2011;68(2):143–50.
9. Edana H, Mandy I. Educational Pharmacogenetics Resources for Pharmacists. *Pharm Times*. 2016;3.

10. Karas Kuželički N, Prodan Žitnik I, Gurwitz D, Llerena A, Cascorbi I, Siest S, et al. Pharmacogenomics education in medical and pharmacy schools: Conclusions of a global survey. *Pharmacogenomics*. 2019;20(9):643–57.
11. Vogel F. Moderne problem der human genetik. *Ergeb Inn Med U Kinderheilk* 1959;12:52–62.
12. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007. ISBN 9781416030805.
13. Marshall A. Laying the foundations for personalized medicines. *Nat Biotechnol* 1997;15:954–7.
14. Daly AK. Pharmacogenetics: A general review on progress to date. *Br Med Bull*. 2017;124(1):65–79.
15. National Human Genome Research Institute. The Human Genome Project [Internet]. [cited 2020 Oct 31]. Available from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>.
16. Gray IC, Campbell DA, Spurr NK. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2403-2408.
17. María José Herrero, Virginia Bosó, Luis Rojas, Sergio Bea, Jaime Sánchez Plumed, Julio Hernández, Jose Luis Poveda and Salvador F. Aliño (February 13th 2013). Practical Pharmacogenetics and Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Renal Transplantation, Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation, Thomas Rath, IntechOpen, DOI: 10.5772/54733. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/42875>
18. Yip VL, Hawcutt DB, Pirmohamed M. Pharmacogenetic Markers of Drug Efficacy and Toxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul;98(1):61-70. doi: 10.1002/cpt.135. Epub 2015 Jun 3. PMID: 25870137.19. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: The inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:9–39.
20. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirlcarrillo M, et al. Open Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results : consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation

- Consortium (CPIC). 2017;19(2):215–23.
21. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized medicine - Part 1: Evolution and development into theranostics. *P T*. 2010;35(10).
 22. Stingl JC, Brockmöller J. Why, when, and how should pharmacogenetics Be applied in clinical studies: Current and future approaches to study designs. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(2):198–209.
 23. Swen JJ, Nijenhuis M, Boer A De, Grandia L, Zee AHM Der, Mulder H, et al. Pharmacogenetics : From Bench to Byte — An Update of Guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;89(5):662–73.
 24. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Susan G, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(2):127–34.
 25. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC®) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(1):37–44.
 26. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, Haidar CE, Shen DD, Callaghan JT, Sadhasivam S, Prows CA, Kharasch ED, Skaar TC; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Apr;95(4):376-82. doi: 10.1038/clpt.2013.254. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24458010; PMCID: PMC3975212.
 27. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, Lee MT, Gage BF, Kimmel SE, Perera MA, Anderson JL, Pirmohamed M, Klein TE, Limdi NA, Cavallari LH, Wadelius M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep;102(3):397-404. doi: 10.1002/cpt.668. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28198005; PMCID: PMC5546947.

28. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Carhart JM, Proctor B, Snyder KA, Drews MS, Eisterhold LL, Geske J, Mrazek DA. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Oct;23(10):535-48. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283649b9a. PMID: 24018772.
29. Olson MC, Maciel A, Garipey JF, et al. Clinical impact of pharmacogenetic-guided treatment for patients exhibiting neuropsychiatric disorders: a randomized controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19.
30. Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry*. 2002;1–6.
31. Ziagen drug label. Full prescribing information warning: hypersensitivity reactions, lactic acidosis and severe hepatomegaly. 1998.
32. Cho SM, Lee KY, Choi JR, Lee KA. Development and Comparison of Warfarin Dosing Algorithms in Stroke Patients. *Yonsei Med J*. 2016 May;57(3):635-40. doi: 10.3349/ymj.2016.57.3.635. PMID: 26996562; PMCID: PMC4800352.
33. Johnson JA, Gong L, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(4):625–9.
34. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christersson C, Wahlström B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M; EU-PACT Group. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2294-303. doi: 10.1056/NEJMoa1311386. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24251363.
35. Kimmel SE, French B, Kasner SE et al. A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing. *N Engl J Med*. 2013;2283–93.
36. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, Carleton B, Hayden MR, Madadi P, Koren G. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1343-7. doi:

- 10.1542/peds.2011-2538. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22492761.
37. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):827-8. doi: 10.1056/NEJMc0904266. PMID: 19692698.
 38. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. Codeine and morphine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;556–8.
 39. Smith DM, Weitzel KW, Elsey AR, Langae T, Gong Y, Wake DT, Duong BQ, Hagen M, Harle CA, Mercado E, Nagoshi Y, Newsom K, Wright A, Rosenberg EI, Starostik P, Clare-Salzler MJ, Schmidt SO, Fillingim RB, Johnson JA, Cavallari LH. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Genet Med*. 2019 Aug;21(8):1842-1850. doi: 10.1038/s41436-018-0431-8. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30670877; PMCID: PMC6650382.
 40. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, Denny JC, Roden DM. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Apr;95(4):423-31. doi: 10.1038/clpt.2013.229. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24253661; PMCID: PMC3961508.
 41. Dunnenberger HM, Biszewski M, Bell GC, Sereika A, May H, Johnson SG, Hulick PJ, Khandekar J. Implementation of a multidisciplinary pharmacogenomics clinic in a community health system. *Am J Health Syst Pharm*. 2016 Dec 1;73(23):1956-1966. doi: 10.2146/ajhp160072. PMID: 27864203.
 42. Cohen N, Frangiosa T. Challenges, Opportunities, and Evolving Landscapes in Pharmacogenomics and Personalized Medicine. In: Cohen N, editor. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 1–26.
 43. Schee Genannt Halfmann S, Evangelatos N, Schröder-Bäck P, Brand A. European healthcare systems readiness to shift from 'one-size fits all' to personalized medicine. *Per Med*. 2017 Jan;14(1):63-74. doi: 10.2217/pme-2016-0061. Epub 2016 Dec 15. PMID: 29749826.

44. Vo TT, Bell GC, Owusu Obeng A, Hicks JK, Dunnenberger HM. Pharmacogenomics Implementation: Considerations for Selecting a Reference Laboratory. *Pharmacotherapy*. 2017 Sep;37(9):1014-1022. doi: 10.1002/phar.1985. Epub 2017 Sep 3. PMID: 28699700.
45. Bousman C, Maruf AA, Müller DJ. Towards the integration of pharmacogenetics in psychiatry: a minimum, evidence-based genetic testing panel. *Curr Opin Psychiatry*. 2019 Jan;32(1):7-15. doi: 10.1097/YCO.0000000000000465. PMID: 30299306.
46. Hosono N, Kato M, Kiyotani K, Mushiroda T, Takata S, Sato H, Amitani H, Tsuchiya Y, Yamazaki K, Tsunoda T, Zembutsu H, Nakamura Y, Kubo M. CYP2D6 genotyping for functional-gene dosage analysis by allele copy number detection. *Clin Chem*. 2009 Aug;55(8):1546-54. doi: 10.1373/clinchem.2009.123620. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19541866.
47. Roden DM, Stein CM. Clopidogrel and the concept of high-risk pharmacokinetics. *Circulation*. 2009 Apr 28;119(16):2127-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865907. PMID: 19398674.
48. Weitzel KW, Cavallari LH, Lesko LJ. Preemptive panel-based pharmacogenetic testing: the time is now. *Pharm Res* 2017;34(8):1551–5.
49. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, Scott SA, Rehm HL, Williams MS, Klein TE, Relling MV, Hoffman JM. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017 Feb;19(2):215-223. doi: 10.1038/gim.2016.87. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27441996; PMCID: PMC5253119.
50. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, Hershfield MS, McDonagh EM, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushiroda T, Kamatani N, Goldspiel BR, Phillips EJ, Klein TE, Lee MT; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Jan;99(1):36-7. doi: 10.1002/cpt.161. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26094938; PMCID: PMC4675696.

51. Topol EJ. Pharmacy benefit managers, pharmacies, and pharmacogenomic testing: Prescription for progress? *Sci Transl Med.* 2010;2(44).
52. Haidar CE, Hoffman JM, Johnson SG. ASHP statement on the pharmacist's role in clinical pharmacogenomics. *Am J Heal Pharm.* 2015;72(7):579–81.
53. Swen JJ, Nijenhuis M, van Rhenen M, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJF, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RHN, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VHM, Guchelaar HJ; Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) of the Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Pharmacogenetic Information in Clinical Guidelines: The European Perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 May;103(5):795-801. doi: 10.1002/cpt.1049. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29460273.
54. Papastergiou J, Tolios P, Li W, Li J. The Innovative Canadian Pharmacogenomic Screening Initiative in Community Pharmacy (ICANPIC) study. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2017 Sep-Oct;57(5):624-629. doi: 10.1016/j.japh.2017.05.006. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28689706.
55. van der Wouden CH, Bank PCD, Özokcu K, Swen JJ, Guchelaar HJ. Pharmacist-Initiated Pre-Emptive Pharmacogenetic Panel Testing with Clinical Decision Support in Primary Care: Record of PGx Results and Real-World Impact. *Genes (Basel).* 2019 May 29;10(6):416. doi: 10.3390/genes10060416. PMID:
56. Johnson SG, Shaw PB, Delate T, Kurz DL, Gregg D, Darnell JC, Aquilante CL. Feasibility of clinical pharmacist-led CYP2C19 genotyping for patients receiving non-emergent cardiac catheterization in an integrated health system. *Pharm Pract (Granada).* 2017 Apr-Jun;15(2):946. doi: 10.18549/PharmPract.2017.02.946. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28690699; PMCID: PMC5499354.
57. Mills R, Haga SB. Clinical delivery of pharmacogenetic testing services: a proposed partnership between genetic counselors and pharmacists. *Pharmacogenomics.* 2013 Jun;14(8):957-68. doi: 10.2217/pgs.13.76. PMID: 23746189; PMCID: PMC3731754.
58. Schwartz EJ, Issa AM. The role of hospital pharmacists in the adoption and use of pharmacogenomics and precision medicine. *Per Med.* 2017 Jan;14(1):27-35. doi: 10.2217/pme-2016-0063. Epub 2016 Oct 19. PMID: 29749827.

59. McCullough KB, Formea CM, Berg KD, Burzynski JA, Cunningham JL, Ou NN, et al. Assessment of the pharmacogenomics educational needs of pharmacists. *Am J Pharm Educ.* 2011;75(3).
60. Formea CM, Nicholson WT, McCullough KB, Berg KD, Berg ML, Cunningham JL, Merten JA, Ou NN, Stollings JL. Development and evaluation of a pharmacogenomics educational program for pharmacists. *Am J Pharm Educ.* 2013 Feb 12;77(1):10. doi: 10.5688/ajpe77110. PMID: 23459098; PMCID: PMC3578323.
61. Latif DA. Pharmacogenetics and pharmacogenomics instruction in schools of pharmacy in the USA: is it adequate? *Pharmacogenomics.* 2005 Jun;6(4):317-9. doi: 10.1517/14622416.6.4.317. PMID: 16004550.
62. Moridani MY. The significance of pharmacogenomics in pharmacy education and practice. *Am J Pharm Educ.* 2005;69(2):249–50.
63. Nutter SC, Gálvez-Peralta M. Pharmacogenomics: From classroom to practice. *Mol Genet Genomic Med.* 2018 May;6(3):307-313. doi: 10.1002/mgg3.417. Epub 2018 May 31. PMID: 29852540; PMCID: PMC6014445.
64. Adams SM, Anderson KB, Coons JC, Smith RB, Meyer SM, Parker LS, Empey PE. Advancing Pharmacogenomics Education in the Core PharmD Curriculum through Student Personal Genomic Testing. *Am J Pharm Educ.* 2016 Feb 25;80(1):3. doi: 10.5688/ajpe8013. PMID: 26941429; PMCID: PMC4776296.
65. Springer JA, Iannotti NV, Kane MD, Haynes K, Sprague JE. Pharmacogenomics training using an instructional software system. *Am J Pharm Educ.* 2011 Mar 10;75(2):32. doi: 10.5688/ajpe75232. PMID: 21519421; PMCID: PMC3073107.
66. Weitzel KW, McDonough CW, Elsey AR, Burkley B, Cavallari LH, Johnson JA. Effects of Using Personal Genotype Data on Student Learning and Attitudes in a Pharmacogenomics Course. *Am J Pharm Educ.* 2016 Sep 25;80(7):122. doi: 10.5688/ajpe807122. PMID: 27756930; PMCID: PMC5066925.
67. Salari K, Karczewski KJ, Hudgins L, Ormond KE. Evidence that personal genome testing enhances student learning in a course on genomics and personalized medicine. *PLoS One.* 2013 Jul 23;8(7):e68853. doi: 10.1371/journal.pone.0068853. PMID: 23935898; PMCID: PMC3720862.

68. Vera Linda Ribeiro Marques - UAlg F. GENOTIPAGEM DA VARIANTE *1F DO CITOCROMO P450 1A2 (CYP1A2*1F). 2018.
69. Marcinak R, Paris M, Kinney SRM. Pharmacogenomics Education Improves Pharmacy Student Perceptions of Their Abilities and Roles in Its Use. *Am J Pharm Educ*. 2018 Nov;82(9):6424. doi: 10.5688/ajpe6424. PMID: 30559496; PMCID: PMC6291667.
70. Vaksman N, Barnett M, Hakobyan L, Kutcher I, Louie MC. The impact of incorporating of pharmacogenomics into the pharmacy curriculum on student interest. *Pharm Educ*. 2012-11-01 2012;12(1):31–36.
71. Kisor DF, Farrell CL. Expanding Pharmacist and Student Pharmacist Access to Genetics/Genomics/Pharmacogenomics Competency Education. *J Med Educ Curric Dev*. 2019;6.
72. Kisor DF, Bright DR, Chen J, Smith TR. Academic and professional pharmacy education: A pharmacogenomics certificate training program. *Per Med*. 2015;12(6):563–73.
73. Haidar CE, Hoffman JM, Gammal RS, Relling M V., Crews KR. Development of a postgraduate year 2 pharmacy residency in clinical pharmacogenetics. *Am J Heal Pharm*. 2017;74(6):409–15.
74. Fundação para a Ciência e Tecnologia. RCAAP [Internet]. [cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.rcaap.pt/>.
75. Cavaco I, Gil JP, Gil-Berglund E, Ribeiro V. CYP3A4 and MDR1 alleles in a Portuguese population. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Oct;41(10):1345-50. doi: 10.1515/CCLM.2003.206. PMID: 14580164.
76. Cavaco I, Piedade R, Gil JP, Ribeiro V. CYP2C8 polymorphism among the Portuguese. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(2):168-70. doi: 10.1515/CCLM.2006.030. PMID: 16475901.
77. Dias V, Ribeiro V. Ethnic differences in the prevalence of polymorphisms in CYP7A1, CYP7B1 AND CYP27A1 enzymes involved in cholesterol metabolism. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011 Jul;3(3):453-9. doi: 10.4103/0975-7406.84465. PMID: 21966169; PMCID: PMC3178955.

78. HEARTGENETICS. MyPharmaGenes [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: <https://www.heartgenetics.com/news/mypharmagenes-futuro-chegou-hoje/>.
79. Ordem dos Farmacêuticos. Testes PGx na prática clínica : Uma abordagem prática na medicina de precisão [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/eventos/testes-pgx-na-pratica-clinica-uma-abordagem-pratica-na-medicina-de-precisao/>.
80. Hoffman JM, Haidar CE, Wilkinson MR, Crews KR, Baker DK, Kornegay NM, Yang W, Pui CH, Reiss UM, Gaur AH, Howard SC, Evans WE, Broeckel U, Relling MV. PG4KDS: a model for the clinical implementation of pre-emptive pharmacogenetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Mar;166C(1):45-55. doi: 10.1002/ajmg.c.31391. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24619595; PMCID: PMC4056586.
81. Schully SD, Lam TK, Dotson WD, Chang CQ, Aronson N, Birkeland ML, Brewster SJ, Boccia S, Buchanan AH, Calonge N, Calzone K, Djulbegovic B, Goddard KA, Klein RD, Klein TE, Lau J, Long R, Lyman GH, Morgan RL, Palmer CG, Relling MV, Rubinstein WS, Swen JJ, Terry SF, Williams MS, Khoury MJ. Evidence synthesis and guideline development in genomic medicine: current status and future prospects. *Genet Med*. 2015 Jan;17(1):63-7. doi: 10.1038/gim.2014.69. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946156; PMCID: PMC4272332.
82. The European Medicines Agency. The European Medicines Agency's scientific guidelines on pharmacogenomics [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-pharmacogenomics>.
83. CPIC. CPIC WebPage. [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://cpicpgx.org>.
84. Sangkuhl K, Berlin DS, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: understanding the effects of individual genetic variants. *Drug Metab Rev*. 2008;40(4):539-51. doi: 10.1080/03602530802413338. PMID: 18949600; PMCID: PMC2677552.
85. PharmGKB. VIPs: Very Important Pharmacogenes. [Internet]. [cited 2021 Jul

- 21]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/vips>.
86. PharmGKB. Clinical Guideline Annotations. [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>.
87. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, McDonagh EM, Sangkuhl K, Thorn CF, Schwab M, Agundez JA, Freimuth RR, Huser V, Lee MT, Iwuchukwu OF, Crews KR, Scott SA, Wadelius M, Swen JJ, Tyndale RF, Stein CM, Roden D, Relling MV, Williams MS, Johnson SG. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab*. 2014 Feb;15(2):209-17. doi: 10.2174/1389200215666140130124910. PMID: 24479687; PMCID: PMC3977533.
88. Hicks JK, Dunnenberger HM, Gumpfer KF, Haidar CE, Hoffman JM. Integrating pharmacogenomics into electronic health records with clinical decision support. *Am J Health Syst Pharm*. 2016 Dec 1;73(23):1967-1976. doi: 10.2146/ajhp160030. PMID: 27864204; PMCID: PMC5117634.
89. Feinberg School of Medicine. eMERGE Pharmacogenomics Study [Internet]. Available from: <https://www.cgm.northwestern.edu/research/emerge-network/pharmacogenomics-study.html>.
90. Gurwitz D, Lunshof J, Dedoussis G et al. Pharmacogenomics education: International Society of Pharmacogenomics recommendations for medical, pharmaceutical, and health schools deans of education. *Pharmacogenomics J*. 5(4), 221. 2005.
91. Green J, O'Brien T, Chiappinelli V, Harralson A. Pharmacogenomics instruction in US and Canadian medical schools: implications for personalized medicine. *Pharmacogenomics* 11(9), 1331. 2010.
92. Higgs JE, Andrews J, Gurwitz D, Payne K, Newman W. Pharmacogenetics education in British medical schools. *Genomic Med*. 2(3-4), 101. 2008.
93. Murphy JE, Green JS, Adams LA, Squire RB, Kuo GM, McKay A. Pharmacogenomics in the curricula of colleges and schools of pharmacy in the United States. *Am. J. Pharm. Ed*. 74(1), 7. 2010.

94. Pisanu C, Tsermpini E, Mavroidi E, Katsila T, Patrinos G, Squassina A. Assessment of the pharmacogenomics educational environment in southeast Europe. *Public Health Genomics* 17(5–6), 272. 2014.
95. Corno Caparrós A, García Salom P, Soria Aledo A. La enseñanza de Farmacogenética/Farmacogenómica y Genética en las facultades de Farmacia de España, las causas del atraso. *Educ Medica*. 2017;203-10.
96. Coriolan S, Arikawe N, Moscati A, Zhou L, Dym S, Donmez S, et al. Pharmacy students' attitudes and perceptions toward pharmacogenomics education. *Am J Heal Pharm*. 2019;76(11):836–45.
97. Bank PCD, Swen JJ, Guchelaar HJ. A nationwide cross-sectional survey of pharmacy students on pharmacogenetic testing in the Netherlands. *Pharmacogenomics*. 2018;19(4):311–9.
98. Weitzel KW, Aquilante CL, Johnson S, Kisor DF, Empey PE. Educational strategies to enable expansion of pharmacogenomics-based care. *Am J Health Syst Pharm*. 2016 Dec 1;73(23):1986-1998. doi: 10.2146/ajhp160104. PMID: 27864206; PMCID: PMC5665396.
99. Weitzel, KW. *Pharmacogenomics: Applications to patient care*. 3. Johnson, JA., Ellingrod, VA., editors. Lenexa, KS: The American College of Clinical Pharmacy; 2014.
100. Dhar SU, Alford RL, Nelson EA, Potocki L. Enhancing exposure to genetics and genomics through an innovative medical school curriculum. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):163-7. doi: 10.1038/gim.0b013e31822dd7d4. Epub 2011 Sep 26. PMID: 22237446.
101. Salari K, Pizzo PA, Prober CG. Commentary: to genotype or not to genotype? Addressing the debate through the development of a genomics and personalized medicine curriculum. *Acad Med*. 2011 Aug;86(8):925-7. doi: 10.1097/ACM.0b013e3182223acf. PMID: 21795901.
102. Cavallari LH, Overholser BR, Anderson D, et al. Recommended basic sciences foundation necessary to prepare pharmacists to manage personalized pharmacotherapy. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):228e–235e.

103. Nickola TJ, Munson AM. Pharmacogenomics primer course for first professional year pharmacy students. *Pharmacogenomics*. 2014 Jan;15(1):39-48. doi: 10.2217/pgs.13.197. PMID: 24329189.
104. Kuo GM, Ma JD, Lee KC, Halpert JR, Bourne PE, Ganiats TG, Taylor P. Institutional Profile: University of California San Diego Pharmacogenomics Education Program (PharmGenEd™): bridging the gap between science and practice. *Pharmacogenomics*. 2011 Feb;12(2):149-53. doi: 10.2217/pgs.10.213. PMID: 21332308.
105. Lee KC, Hudmon KS, Ma JD, Kuo GM. Evaluation of a shared pharmacogenomics curriculum for pharmacy students. *Pharmacogenomics*. 2015;16(4):315–22.
106. Lee KC, Ma JD, Hudmon KS, Kuo GM. A train-the-trainer approach to a shared pharmacogenomics curriculum for US colleges and schools of pharmacy. *Am J Pharm Educ*. 2012 Dec 12;76(10):193. doi: 10.5688/ajpe7610193. PMID: 23275658; PMCID: PMC3530055.
107. Medina MS, Plaza CM, Stowe CD, Robinson ET, DeLander G, Beck DE, Melchert RB, Supernaw RB, Roche VF, Gleason BL, Strong MN, Bain A, Meyer GE, Dong BJ, Rochon J, Johnston P. Center for the Advancement of Pharmacy Education 2013 educational outcomes. *Am J Pharm Educ*. 2013 Oct 14;77(8):162. doi: 10.5688/ajpe778162. PMID: 24159203; PMCID: PMC3806946.
108. Iacobucci D. Mediation analysis and categorical variables: The final frontier. *J Consum Psychol*. 2012;22(4):582–94.
109. Muzoriana N, Gavi S, Nembaware V, Dhoro M, Matimba A. Knowledge, Attitude, and Perceptions of Pharmacists and Pharmacy Students towards Pharmacogenomics in Zimbabwe. *Pharmacy*. 2017;5(4):36.
110. CPIC. CPIC Levels. [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://cpicpgx.org/prioritization/#cpicLevels>.
111. PharmGKB. Clinical Annotation Levels of Evidence. [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>.

112. Ordem dos Farmacêuticos. DIÁRIOF [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/newsletter/newsletter.php?id=961>.
113. Just KS, Steffens M, Swen JJ, Patrinos GP, Guchelaar HJ, Stingl JC. 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). *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(10):1247–52.

Glossário

ADN - O ácido desoxirribonucleico é uma estrutura de hélice dupla criada por padrões de 4 nucleótidos: adenina (A), timina (T), guanina (G) e citosina (C). O ADN é um conjunto de instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e funcionamento de todos os seres vivos, e que transmitem as características hereditárias de cada um deles. Os segmentos de ADN que contêm a informação genética para a síntese de proteínas são denominados genes. O restante da sequência de ADN tem importância estrutural ou está envolvido na regulação do uso da informação genética.

Alelo - Uma de duas ou mais versões alternativas de um gene ou de uma sequência polimórfica numa determinada posição de um cromossoma.

ARN - O ácido ribonucleico é uma macromolécula formada por nucleótidos de adenina, guanina, citosina e uracilo de cadeia molecular simples. O ARN apresenta diferentes tipos, relacionados com as funções que desempenha, um exemplo é o ARN mensageiro (ARNm), cuja função é transmitir a mensagem genética recebida do ADN quando este o sintetiza.

CNV - Variação do número de cópias de uma zona cromossômica (por vezes envolvendo um gene inteiro) entre indivíduos. Quando o CNV envolve genes funcionais completos pode resultar num aumento da capacidade enzimática resultante da tradução desse gene.

Cromossoma - Os cromossomas representam as unidades hereditárias de todos os seres vivos, já que neles estão contidos os genes, responsáveis pela codificação da informação genética.

Expressão genética - Processo pelo qual a informação contida num gene, sequência de ADN, é utilizada de modo a formar um produto funcional, tal como ARN ou proteínas.

Fenótipo - A expressão do código genético para um determinado gene ou conjunto de genes. Pode ser definido a vários níveis, nomeadamente da atividade enzimática da proteína codificada por um gene (Ex: metabolizadores lentos) ou da expressão clínica de um síndrome (Ex: o síndrome de Down tem um fenótipo clínico associado).

Gene - Uma sequência específica do ADN que contém as instruções necessárias para a síntese de uma proteína ou molécula de ARN.

Genoma - O código genético completo de um organismo.

Genótipo - Caracteriza o indivíduo para uma determinada posição no genoma tendo em conta os 2 cromossomas.

Haplótipo - Uma combinação de SNPs ou variações na sequência de ADN que ocorrem no mesmo cromossoma.

HLA - Sistema de antigénio leucocitário humano. Responsável por desempenhar a regulação da resposta imune. Os genes HLA são altamente polimórficos, diversificados em forma e com muitos alelos diferentes.

Locus - Local ocupado pelo gene no cromossoma

Pró-fármaco - Um medicamento que após a administração é metabolizado transformando-se numa forma mais ativa.

PubMed – Recurso gratuito que permite a pesquisa e obtenção de literatura nas áreas da biomedicina e ciências da vida com o objetivo de melhorar a saúde – global e pessoal.

SNP - Uma variação na sequência do ADN que resulta da mudança de um nucleótido por outro.

Apêndices

Apêndice I



Perceções dos Estudantes Finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas relativamente à Farmacogenómica/Farmacogenética

No âmbito da sua tese de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o estudante Pedro Batista, finalista na Universidade do Algarve, elaborou um questionário dirigido especificamente aos colegas estudantes finalistas do curso de MICF, a nível nacional, com o objetivo de analisar as suas perceções do ensino-aprendizagem, e conhecimentos básicos na área disciplinar da Farmacogenómica/Farmacogenética.

O questionário eletrónico é anónimo, com um tempo de resposta de aproximadamente cinco minutos, e os resultados serão depois integrados com outros projetos em curso de maior abrangência na área em apreço, desenvolvidos pelos: CHRC, 4iE e Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro e Norte Alentejano – Universidade de Évora (Prof. Ana Margarida Advinha) e Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) (Doutora Maria Luís Cardoso); serão analisados e publicados, com eventuais recomendações relativamente à necessidade de uma aposta mais específica nesta área do conhecimento e atuação dos futuros farmacêuticos.

Pretende-se saber qual a opinião dos finalistas relativamente a este tema. A tua opinião é importante para planear o futuro! Participa!

***Obrigatório**

Li e compreendi a informação acima disponibilizada sobre o inquérito a realizar. Os dados são anónimos. Os dados vão ser processados informaticamente e armazenados de acordo com a legislação de proteção de dados atual. A informação recolhida vai ser objeto de publicação. É de minha livre vontade que participe neste trabalho. *

Sim

Próxima

Dados sociodemográficos

Idade (anos) *

Sua resposta _____

Sexo *

- Feminino
- Masculino

Nível de formação mais alto antes do MICF *

- 12º Ano
- Outro: _____

Código postal da residência *

Sua resposta _____

Planos futuros para depois da graduação *

- Farmacêutico(a) comunitário(a)
- Farmacêutico(a) hospitalar
- Farmacêutico(a) de assuntos regulamentares
- Farmacêutico(a) de análises clínicas ou genética
- Farmacêutico(a) da indústria farmacêutica
- Prosseguir para estudos pós-graduados (pós-graduação, mestrado 2º ciclo ou doutoramento)
- Ainda não sei
- Outro: _____

Instituição onde estudou Ciências Farmacêuticas *

- CESPU - Cooperativa de Ensino Superior Politécnico e Universitário, CRL
- Egas Moniz - Cooperativa de Ensino Superior, CRL
- FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
- FFUL - Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
- FFUP - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
- UAAl - Universidade do Algarve
- UBI - Universidade da Beira Interior
- Universidade Fernando Pessoa
- Universidade Lusófona
- Não quero responder a esta questão

[Voltar](#)

[Próxima](#)

Perceções dos Estudantes Finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas Relativamente à Farmacogenómica / Farmacogenética

No MICF que frequentou havia uma unidade curricular específica dedicada à Genética Humana ?

- Sim obrigatória
- Sim opcional
- Não
- Não sei / Não me lembro

No MICF que frequentou havia uma unidade curricular específica dedicada à Farmacogenómica ou Farmacogenética ? *

- Sim obrigatória
- Sim opcional
- Não
- Não sei / Não me lembro

Recorda-se se a temática da Farmacogenética / Farmacogenómica foi abordada noutras unidades curriculares relacionadas ? (considere UCs com nomes parecidos) *

- Genética (Molecular/Humana)
- Farmacologia
- Farmacocinética/Farmacodinâmica
- Toxicologia
- Estágio Curricular
- Não sei / Não-me recordo
- Outro: _____

[Voltar](#)

[Próxima](#)

Perceções da relevância clínica da Farmacogenómica / Farmacogenética

(1- Discordo totalmente; 2- Discordo parcialmente; 3- Não tenho opinião; 4- Concordo parcialmente; 5- Concordo totalmente)

A Farmacogenómica / Farmacogenética constitui uma área importante das Ciências Farmacêuticas. *

Discordo totalmente 1 2 3 4 5 Concordo totalmente

A Farmacogenómica / Farmacogenética pode vir a ser parte integrante da minha atividade enquanto farmacêutico(a). *

Discordo totalmente 1 2 3 4 5 Concordo totalmente

Poderei ser confrontado(a) com questões relacionadas com Farmacogenómica / Farmacogenética aquando da minha prática profissional como farmacêutico(a). *

Discordo totalmente 1 2 3 4 5 Concordo totalmente

A Farmacogenômica / Farmacogenética constitui uma ferramenta que pode ser utilizada por farmacêuticos e médicos, com vista à otimização da efetividade e segurança da terapêutica farmacológica. *

1 2 3 4 5

Discordo totalmente Concordo totalmente

No futuro os testes farmacogenómicos vão ajudar a diminuir o número de reações adversas a medicamentos. *

1 2 3 4 5

Discordo totalmente Concordo totalmente

[Voltar](#)

[Próxima](#)

Atitudes face à formação em Farmacogenómica/Farmacogenética

(1- Discordo totalmente; 2- Discordo parcialmente; 3- Não tenho opinião; 4- Concordo parcialmente; 5- Concordo totalmente)

Os finalistas do MICF devem ter conhecimentos substanciais de Farmacogenómica/Farmacogenética. *

1 2 3 4 5

Discordo totalmente Concordo totalmente

A Farmacogenómica / Farmacogenética foi uma componente relevante do meu MICF. *

1 2 3 4 5

Discordo totalmente Concordo totalmente

Considero que a Farmacogenómica / Farmacogenética deve constituir uma unidade curricular do MICEF. *

1 2 3 4 5

Discordo totalmente Concordo totalmente

Tenho interesse em aprofundar os meus conhecimentos sobre a Farmacogenómica / Farmacogenética, especialmente tendo em vista a minha atividade ou especialização futura. *

1 2 3 4 5

Discordo totalmente Concordo totalmente

[Voltar](#)

[Próxima](#)

Perceções do ensino-aprendizagem e conhecimentos acerca da área disciplinar da Farmacogenómica / Farmacogenética.

Sinto-me pronto para utilizar os meus conhecimentos de Farmacogenómica / Farmacogenética na prática profissional futura. *

- Sim
- Não

Diferenças subtis no genoma de uma pessoa podem ter um grande impacto na resposta a medicamentos. *

- Sim
- Não

Existem testes farmacogenómicos para a maioria dos medicamentos. *

- Sim
- Não

Enumere até cinco fármacos que requerem, ou onde são aconselhados, testes farmacogenômicos pela FDA/EMA. (PF utilize vírgulas para separar as suas respostas)

Sua resposta _____

Indique duas fontes onde procurar informação farmacogenômica / farmacogenética fidedigna. (PF utilize vírgulas para separar as suas respostas)

Sua resposta _____

Sou capaz de recomendar os testes farmacogenômicos corretos para a medicação que assim o exigem. *

- Sim
- Sim, mas só nalgumas medicações
- Não

Sou capaz de interpretar os resultados dos testes farmacogenômicos. *

- Sim
- Talvez, se tiver algum treino prático
- Não

Sou capaz de identificar alternativas terapêuticas ou mudanças de posologia, baseadas em resultados de testes farmacogenômicos, quando necessário. *

- Sim
- Não

Conheço as orientações internacionais sobre os testes genéticos de seleção terapêutica. *

- Sim
- Não

Utilize este espaço para deixar um comentário/ reflexão / sugestões sobre o tema. A sua opinião é importante. Obrigado! :)

Sua resposta _____

[Voltar](#)

[Enviar](#)