

Ana Catarina Rodrigues de Azevedo

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NOS ESTUDOS DE
FARMACOGENÉTICA - UMA PROPOSTA PARA A
FARMÁCIA COMUNITÁRIA**



UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Ana Catarina Rodrigues de Azevedo

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NOS ESTUDOS DE
FARMACOGENÉTICA - UMA PROPOSTA PARA A
FARMÁCIA COMUNITÁRIA**



UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Trabalho realizado sob a orientação do
Professor Doutor Rui Medeiros

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NOS ESTUDOS DE
FARMACOGENÉTICA - UMA PROPOSTA PARA A
FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Ciclo de Estudos
apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

(Ana Catarina Rodrigues de Azevedo)

*Para ser grande, sê inteiro: nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda brilha, porque alta vive.*

Fernando Pessoa.

Resumo

Introdução: A farmacogenética (PG) está atualmente em rápido desenvolvimento, define-se como a disciplina que estuda as variações hereditárias que condicionam a resposta individual aos fármacos, nomeadamente por processos de farmacocinética e farmacodinâmica. Considera não só os mecanismos moleculares originários de RAM mas também os biomarcadores que permitem identificar as pessoas de risco. Uma alteração da atividade enzimática pode originar uma ineficácia no tratamento ou toxicidade. A aplicação da farmacogenética em farmácia comunitária é não só numa necessidade como um desafio.

Objetivo: Identificar o conhecimento dos farmacêuticos comunitários sobre a área da PG, recorrendo a um questionário e concretizar uma proposta de *guideline* para aplicar em farmácia comunitária. Investigar na literatura, informação referente ao conhecimento destes profissionais de saúde sobre PG, recorrendo a uma revisão bibliográfica.

Metodologia: Elaboração de um questionário, anónimo e confidencial, preenchido por farmacêuticos com atividade em farmácia comunitária, no distrito do Porto. São abordados temas como, o grau do de conhecimento e formação dos farmacêuticos sobre PG, ação dos farmacêuticos perante uma RAM, conhecimento dos utentes sobre polimorfismos genéticos e viabilidade de testes de PG em farmácia comunitária.

Resultados e discussão: Foram obtidas respostas ao questionário por 72 farmacêuticos, sendo 13 do género masculino e 59 do género feminino. Nos resultados, observamos que o conhecimento sobre PG está fortemente associado ao facto dos farmacêuticos concluírem a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, (90,0% vs 9,1%). Neste caso, estes profissionais afirmam ter formação universitária sobre PG (89,3%), polimorfismos genéticos (100%), e acreditam ser viável a realização de testes PG na farmácia comunitária (73,3%). Mais ainda, 85,7% dos farmacêuticos, classificaram a sua formação como “razoável” e apenas 14,3% classificaram a sua formação como “boa”, com 51,1% a demonstrar interesse em frequentar uma formação sobre PG.

Conclusão: Na população estudada o grau de conhecimentos sobre PG é baixo, principalmente nos farmacêuticos que terminaram a licenciatura anteriormente ao ano 2000. Considera-se necessário introduzir a PG no plano curricular das universidades em Portugal, à semelhança de outros países, e formações profissionais para os farmacêuticos. Aguardam-se mais estudos e novos testes de PG, direcionados para as necessidades dos utentes das farmácias em Portugal.

Palavras-chave: Farmacogenética, farmacogenómica, polimorfismos, vacinas, hipertensão arterial, diabetes e farmacêuticos comunitários,

Abstract

Introduction: Pharmacogenetics (PG) is currently undergoing rapid development. It is defined as the discipline that studies the heritable variations that influence individual response to drugs, especially for processes pharmacokinetics and pharmacodynamics. It considers not only the molecular mechanisms originating RAM but also biomarkers for identifying people at risk. A change in enzyme activity may result in ineffective treatment or toxicity. The application of PG in community pharmacy is not only a necessity but a challenge.

Objective: Identify the knowledge of community pharmacists over the area of PG, hanging out a questionnaire and implement a proposed guideline for community pharmacy. Investigate the literature, information regarding the knowledge of health professionals about PG, using a literature review.

Methodology: Development of a questionnaire, anonymous and confidential, filled by pharmacists in community pharmacy from Porto. We address issues such as the degree of knowledge and training of pharmacists on PG, pharmacist's action before a RAM, users' knowledge about genetic polymorphisms and feasibility testing PG in community pharmacy.

Results and discussion: A total of 72 pharmacists provided their answers, 13 being males and 59 being females. In the results, we found that knowledge about PG is strongly associated with that of pharmacists completing the degree in age 2000 or later (90.0% vs 9.1%). In this case, these professionals say they have about PG college education (89.3%), genetic polymorphisms (100%), and believe it is feasible to PG testing in community pharmacy (73.3%). Moreover, 85.7% of pharmacists rated their training as "reasonable" and only 14.3% rated their training as "good", with 51.1% showing interest in attending training on PG

Conclusion: In this population the global average of knowledge on PG is low, especially in the pharmaceutical who finished his degree before age 2000. It is

considered necessary to introduce PG in the curriculum of universities in Portugal, like other countries, and professional training for pharmacists. Await more studies and new tests of PG, targeted to the needs of users of pharmacies in Portugal.

Keywords: *pharmacogenetics, pharmacogenomics, genetic polymorphisms, vaccines, hypertension, cholesterol, diabetes, and community pharmacist.*

Agradecimentos

Desde já, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Rui Medeiros por ter disponibilizado este tema e oportunidade de realizar este estudo no âmbito do Trabalho de Conclusão de Ciclo de Estudos. O meu sincero reconhecimento pela disponibilidade, motivação, orientação e sabedoria.

Um sincero agradecimento a todos os farmacêuticos que participaram neste estudo.

Agradeço à Dra. Rita por todo o apoio, interesse e todas as palavras de encorajamento, durante o período e estágio curricular.

Obrigada a todos os meus amigos pela força e carinho, em particular à Raquel, Rita, Daniela, Margarida, Catarina e Sandra, que estiveram sempre a meu lado e sem os quais as minhas vitórias não teriam o mesmo significado.

Agradeço aos meus pais e avó, pela oportunidade de formação, pela paciência e apoio incondicional, apesar de todas as dificuldades.

Um especial agradecimento à minha irmã Rita, sempre presente e disponível para ajudar.

ÍNDICE

Resumo	vi
<i>Abstract</i>	viii
Agradecimentos	x
Lista de abreviaturas	xiii
Índice de figuras	xv
Índice de tabelas	xvi
I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJETIVOS	5
III. MATERIAIS E MÉTODOS	6
<hr/>	
1. Investigação por Questionário	6
2. Investigação recorrendo à Revisão Bibliográfica	8
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
<hr/>	
1. A intervenção dos farmacêuticos na área da PG.	10
2. Conhecimento dos farmacêuticos, sobre PG, em função do ano de conclusão da Licenciatura e o género.	12
3. Formação dos farmacêuticos sobre PG	15
4. Bioindicadores e Reações Adversas a Medicamentos (RAM)	18
5. Polimorfismos genéticos que condicionam o metabolismo de fármacos.	21
6. Grupos de fármacos responsáveis por mais RAM	23
7. Medicamentos Genéricos e Medicamentos de Referência	31
8. Relação entre os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e os MNSRM na origem de RAM	33

9. Testes de Farmacogenética e Serviços Farmacêuticos	35
10. Proposta de <i>guideline</i> com aplicação em farmácia comunitária	38
V. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS	40
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

Lista de abreviaturas

AACP	<i>American Association Colleges Pharmacy</i>
ANF	Associação Nacional das Farmácias
BPS	<i>Board of Pharmaceutical Sciences</i>
CFT	Classificação Fármaco-Terapêutica
CYP	Citocromo P450
DAEOM	Direção de Avaliação de Económica e Observação do Mercado
DG	Diabetes Gestacional
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
ECTS	Sistema Europeu de Acumulação e Transferências de Créditos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIP	<i>International Pharmaceutical Federation</i>
HGP	<i>Human Genome Project</i>
INE	Instituto Nacional de Estatística
INFARMED	Autoridade nacional do medicamento e dos produtos de saúde I.P.
LDL-C	Lipoproteína de Baixa Densidade
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMPS	Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OND	Observatório Nacional da Diabetes
OPSS	Observatório Português dos Sistemas de Saúde

PCR	Proteína C-Reativa
PG	Farmacogenética
PNV	Plano Nacional de Vacinação
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
X²	Qui-quadrado

Índice de figuras

- Figura 1:** Diferença entre o ano de conclusão da Licenciatura e a formação universitária em PG dos farmacêuticos. _____ **16**
- Figura 2:** Percentagem de respostas à pergunta 11 do questionário em anexo 1. ____ **20**
- Figura 3:** Percentagem de respostas à pergunta 17 do questionário em anexo 1. ____ **22**
- Figura 4:** Percentagem de respostas à pergunta 18 do questionário em anexo 1. ____ **22**
- Figura 5:** Sugestão dos farmacêuticos inquiridos, relativamente à percentagem do grupo de fármacos responsável por mais RAM. _____ **24**
- Figura 6:** Percentagem de respostas relativas à pergunta 7 do questionário em anexo 1. Foram consideradas a frequência de respostas positivas relativamente ao conhecimento e formação dos farmacêuticos sobre PG. Resultados estatisticamente significativos $p=0,001$ e $p<0,001$ respetivamente. _____ **33**
- Figura 7:** Percentagem de respostas relativas à pergunta 8 do questionário em anexo 1. Foram consideradas a frequência de respostas positivas relativamente ao conhecimento e formação dos farmacêuticos sobre PG. Resultados estatisticamente significativos $p=0,001$ e $p<0,001$ respetivamente. _____ **35**
- Figura 8:** Proposta de *guideline*, que visa uma orientação sobre PG, com aplicação em farmácia comunitária. _____ **39**

Índice de tabelas

- Tabela 1:** Proposta de índice de conhecimento sobre PG dos farmacêuticos comunitários. Para cada resposta afirmativa será atribuído 1 valor, sendo o máximo 5 valores. _____ **8**
- Tabela 2:** Relação da frequência de respostas positivas, sobre o conhecimento farmacêutico sobre PG, comparativamente com o ano de conclusão da Licenciatura. **11**
- Tabela 3:** Diferença entre o ano de conclusão da Licenciatura e o gênero dos farmacêuticos inquiridos. _____ **12**
- Tabela 4:** Diferença entre o conhecimento dos farmacêuticos sobre PG e o ano de conclusão da Licenciatura e o gênero. _____ **13**
- Tabela 5:** Relação entre o índice de conhecimento dos farmacêuticos sobre PG e o conhecimento, formação e necessidade de formação sobre PG. Relação também, com o ano de conclusão da Licenciatura e o gênero. _____ **14**
- Tabela 6:** Frequência de respostas em relação aos valores atribuídos. _____ **15**
- Tabela 7:** Diferença entre o ano de conclusão da Licenciatura e a formação universitária sobre PG relativamente ao gênero. _____ **17**
- Tabela 8:** Relação entre a formação universitária sobre PG, com o conhecimento sobre PG, classificação da formação sobre PG, necessidade e interesse de formação profissional sobre PG. _____ **18**
- Tabela 9:** Diferença entre a notificação de RAM e a formação universitária sobre PG, o conhecimento sobre PG, a quantidade de RAM notificadas, e o procedimento adotado. _____ **20**
- Tabela 10:** Diferença entre o conhecimento de biomarcadores que funcionem como fator preditivo para RAM e o conhecimento e a existência de formação universitária sobre PG. _____ **21**

Tabela 11: Diferença entre o conhecimento sobre polimorfismos genéticos dos farmacêuticos, e o conhecimento e formação universitária sobre PG, ano de conclusão da Licenciatura e informação dos utentes sobre polimorfismos genéticos. _____ **23**

Tabela 12: Distribuição do Mercado de Medicamentos em Ambulatório, por Classificação Fármaco-Terapêutica (CFT). _____ **25**

Tabela 13: Diferença entre o ano de conclusão da licenciatura, e a comparação dos medicamentos genéricos ou de referência, no aparecimento de RAM. _____ **32**

Tabela 14: Diferença entre a viabilidade de execução dos testes de PG em farmácia comunitária e o conhecimento e formação universitária sobre PG e interesse em frequentar uma formação profissional sobre PG. _____ **36**

I. Introdução

É do conhecimento geral que o mesmo medicamento não tem o mesmo efeito em todas as pessoas, e que a mesma doença, em diferentes pessoas, não responde de igual forma ao mesmo tratamento farmacológico.

A farmacogenética (PG) estuda o motivo da influência da informação genética na variabilidade de resposta a fármacos, nomeadamente em processos de farmacocinética e farmacodinâmica. O termo farmacogenética foi introduzido pela primeira vez em 1959 por Friedrich Vogel (Vogel *cit. in* Pirmohamed, 2011). Somente 38 anos mais tarde, foi utilizado pela primeira vez o termo “farmacogenómica”, por Marshall, em 1997 (Marshall *cit. in* Pirmohamed, 2011). Apesar destes dois termos serem empregues como sinónimos por muitas entidades reguladoras e por organizações profissionais, a descoberta do genoma humano veio possibilitar o estudo de múltiplos genes e as suas interações. A farmacogenética concentra-se essencialmente no estudo de um único ou poucos genes dum cromossoma, enquanto a farmacogenómica engloba uma perspetiva mais ampla, examinando os genes de todos os cromossomas (Lee *et al.*, 2009). No entanto, há outros fatores que condicionam a resposta a vários fármacos, fatores ambientais e clínicos, a idade, fatores imunológicos, fatores nutricionais, estados patológicos e interação entre fármacos (Pirmohamed, 2011).

Neste momento, os conhecimentos sobre a farmacogenética e a sua aplicabilidade estão em forte expansão. A genética molecular, a farmacologia, a farmacoterapia moderna e as tecnologias de genotipagem, nas investigações clínicas, vieram dar um contributo importantíssimo para os conceitos e abordagens atuais.

Atualmente, a necessidade crescente de prevenir determinadas patologias e utilizar os fármacos de forma mais assertiva, com um perfil mínimo de efeitos adversos, maximizando a eficácia e minimizando a toxicidade é partilhada pela maioria da comunidade científica. Pretende-se identificar os genes que predispõem as doenças, modulem respostas aos medicamentos, afetem a farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, e estejam associados a reações adversas a medicamentos (Mukherjee e Topol *cit. in* Souza-Costa *et al.*, 2006).

É visível uma lacuna entre o conhecimento de profissionais de saúde e as expectativas dos pacientes (Lee *et al.*, 2009). A aplicação da farmacogenética em farmácia comunitária é não só numa necessidade como um desafio. Ao contrário da farmácia hospitalar e farmácia clínica, a farmácia comunitária está atualmente mais distante da farmacogenética uma vez que a grande maioria dos testes são feitos em doentes numa fase avançada. O investigador El-Ibiary (2008) e seus colaboradores, defenderam que o campo da PG apresentava uma ampla gama de oportunidades para os farmacêuticos. Eles poderiam exercer funções no desenvolvimento de metodologias de pesquisa, incluindo os testes de PG na prática clínica, e participando na educação e desenvolvendo de condições que permitissem a implementação PG nas farmácias.

O *Board of Pharmaceutical Sciences (BPS) of the International Pharmaceutical Federation (FIP)* desenvolveu um estudo que antevê o futuro das ciências farmacêuticas em 2020. Baseando-se em evidências científicas sugerem que a aplicação da farmacogenética no futuro, tendo em conta a sua importância e análise económica será incentivada. Ajudando a resolver os problemas económicos e equilibrando o desenvolvimento não só dos medicamentos para as principais doenças (medicamentos universais) mas principalmente os medicamentos mais específicos (medicamentos individualizados).

A Farmacovigilância é uma atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos (Santos *et al.*, 2009). Em farmácia comunitária sempre que forem identificadas Reações Adversas a Medicamentos (RAM) o farmacêutico tem o dever de notifica-las ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) com a maior celeridade. Deverá ser registada através do preenchimento de um formulário com a seguinte informação: Descrição da reação adversa (sinais e sintomas), a sua duração, gravidade e evolução; Relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos; Medicamento suspeito, data de início e de suspensão do medicamento, o seu lote, via de administração e indicação terapêutica; Outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)). As RAM provocadas por toxicidade do tratamento, podem levar ao risco de morte de pacientes e geram um grande custo, tanto a nível sanitário (hospitalizações), como a

nível de empresas farmacêuticas (retirada do medicamento do mercado) (Cacabelos *et al.*, 2010).

O incremento do conhecimento sobre as variações do genoma humano está a ser utilizado com os objetivos de diminuir o número de reações adversas a medicamentos e aumentar a eficácia do tratamento farmacológico. A pesquisa PG considera não só os mecanismos moleculares originários de RAM mas também os biomarcadores que permitam identificar as pessoas de risco. Uma alteração da atividade enzimática pode tornar-se tóxica, originando níveis elevados de fármaco ou aumentando da quantidade de metabolito reativo (Ingelman-Sundberg 2008). A variabilidade genética tem influência na farmacodinâmica e na farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção). Um crescente número de medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) tem vindo a incluir informação PG e têm integrado e utilizado biomarcadores no seu desenvolvimento e regulamentação (Lee *et al.*, 2009). Por exemplo, em 2007, a FDA anunciou que a varfarina deve incluir mudanças na sua rotulagem, realçando a utilidade dos testes genéticos, e emitiu um aviso relacionado com as preocupações relativamente ao metabolismo do clopidogrel (Gage e Lesko; Holmes *et al.*, *cit. in* Kristen *et al.*, 2011). A FDA determinou também, a realização de testes farmacogenómicos para cetuximab, trastuzumab, maraviroc e dasatinibe (Sprycel), e recomendou a realização de testes urgentes para o abacavir, mercaptopurina, carbamazepina, e irinotecano, entre outros (Shin *et al.*, *cit. in* Kristen *et al.*, 2011). Importa referir que o Citocromo P450 (CYP) é a enzima responsável pelo metabolismo oxidativo de muitos compostos endógenos e exógenos. Está inserida na mitocôndria e dependendo da percentagem sequencial em aminoácidos, as isoenzimas podem ser agrupadas em famílias ou subfamílias. As isoenzimas da família CYP2C (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 e CYP2C19), contribuem significativamente para a metabolização de 20% dos medicamentos disponíveis clinicamente (Daily e Aquilante, 2009).

Um estudo em 2008, realizado pela Associação Nacional das Farmácias (ANF), em colaboração com a Ordem dos Farmacêuticos (OF), descreve que em dez anos, o número de farmacêuticos subiu 60% e a idade média destes baixou para os 40 anos. Sabe-se também, que entraram para o setor das farmácias comunitárias, 300 novos profissionais, por ano até 2008 (Silva, 2011). É importante averiguar se os

farmacêuticos tiveram formação sobre a PG, qual o teor do conhecimento adquirido, e o *modus operandi* no exercício da atividade em farmácia comunitária.

Neste estudo, estruturalmente dividido em duas partes, apresenta-se em primeiro lugar o trabalho de investigação por questionário e análise dos dados recolhidos. Seguidamente, serão discutidos os resultados com suporte da literatura existente recolhida por revisão bibliográfica.

II. Objetivos

O objetivo principal deste estudo é identificar o conhecimento dos farmacêuticos, sobre a área da PG e farmacogenómica. Neste sentido, ao longo deste estudo propomos responder aos seguintes objetivos específicos:

- ✓ Analisar na literatura científica o conhecimento dos farmacêuticos na área da PG e farmacogenómica;
- ✓ Identificar a intervenção dos farmacêuticos na área da PG.
- ✓ Determinar conhecimento dos farmacêuticos sobre PG, em função do ano de conclusão da licenciatura e o género;
- ✓ Caracterizar os grupos de fármacos destacados pelos farmacêuticos na ocorrência de RAM;
- ✓ Averiguar a importância dada à composição e ao local de venda de medicamentos e qual a relação na ocorrência de RAM;
- ✓ Identificar o grau de informação dos farmacêuticos sobre a existência de potenciais indicadores preventivos de RAM;
- ✓ Determinar o conhecimento dos farmacêuticos sobre PG e a necessidade de formação profissional nesta área;
- ✓ Analisar a perceção do farmacêutico, em relação à informação dos utentes sobre PG, e à necessidade e viabilidade da criação de um novo serviço farmacêutico no âmbito da PG;
- ✓ Elaborar uma proposta de *guideline* de PG com aplicação em farmácia comunitária.

III. Materiais e Métodos

O desconhecimento sobre a opinião, a compreensão e o interesse dos farmacêuticos relativamente à farmacogenética conduziu à formulação de um pequeno questionário associado a uma revisão bibliográfica.

1. Investigação por Questionário

A investigação por questionário pretende ser um estudo quantitativo, que se caracteriza pela medição ou registo de determinados fenómenos relevantes para determinado tema. Esta forma de investigação não é apenas um processo de aplicação de conhecimentos, exige também, um processo de planificação e criatividade controlada (Hill e Hill 2009).

O objetivo principal deste questionário é recolher o máximo de informação real, quantitativa e qualitativa relativamente ao conhecimento adquirido sobre PG pelos farmacêuticos, com funções em farmácia comunitária. Recorrendo apenas a 19 perguntas diretas e de fácil compreensão, foram adotadas dois tipos de resposta “sim” ou “não” e escolha múltipla.

i. Amostra

Inicialmente foi prevista uma amostra de 100 Licenciados em Ciências Farmacêuticas, com intervenção profissional em farmácia comunitária no norte do país, distrito do Porto. No entanto, foram corretamente preenchidos e validados apenas 72 questionários.

ii. Questionário

Numa fase inicial foi realizado um questionário preliminar, com 20 questões. Este questionário teste, foi distribuído por um grupo de estudantes de Ciências Farmacêuticas, com o intuito de adequar as perguntas e as escalas de resposta ao tratamento estatístico dos dados.

O questionário inclui 19 questões claras e simples, sobre a informação demográfica, como o género e ano de conclusão de curso, e informação específica sobre a PG. A versão final do questionário foi elaborada de forma a cativar os respondentes, com *layout* atraente e tamanho pequeno.

iii. Recolha de Dados

Os dados foram recolhidos, sob a forma de entrevista durante um trabalho de campo exaustivo, por isso foi necessário delimitar uma área geográfica específica, o distrito do Porto. Deste modo, foram selecionadas algumas farmácias onde foi apresentado pessoalmente o pedido de colaboração, ao diretor técnico, e foi entregue e preenchido o questionário durante o horário de funcionamento. Durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária, frequentei algumas formações, e aproveitei os eventos para divulgar e requerer a colaboração de mais farmacêuticos. Sempre que os farmacêuticos demonstraram desinteresse ou indisponibilidade para colaborar no correto preenchimento do questionário, foi-lhe agradecido o tempo prestado com todo o profissionalismo.

Não foram recolhidos quaisquer dados pessoais durante todo o processo, os questionários foram apenas numerados, de modo a facilitar a introdução de dados no programa estatístico. Esta parte do estudo foi realizada de Dezembro de 2011 até Maio de 2012, de forma aleatória simples, tornando-o o mais representativo possível desta classe de profissionais de saúde.

iv. Análise de Dados

Os dados recolhidos ao longo do estudo foram registados e tratados recorrendo ao programa informático *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 20.

Foi utilizado o teste do Qui-quadrado (X^2), uma vez que na maioria das análises efetuadas as amostras eram independentes, e houve a necessidade de avaliar a diferenciação significativa em determinada característica. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Para aferir o conhecimento dos farmacêuticos sobre PG foi definido um índice de conhecimento. Foram atribuídos valores às respostas selecionadas numa escala de zero a cinco valores de acordo com a resposta. Cada resposta afirmativa corresponde a 1 valor, se for negativa a cotação é zero, sendo que a soma final dos valores das cinco questões corresponde ao grau de conhecimento sobre PG real do farmacêutico (**Tabela 1**). Com o intuito de comparar as médias atribuídas ao índice de conhecimento dos farmacêuticos sobre PG, uma vez que se tratam de hipóteses não paramétricas de duas amostras independentes, foi utilizado o teste de *Mann-Whitney U*.

Tabela 1: Proposta de índice de conhecimento sobre PG dos farmacêuticos comunitários. Para cada resposta afirmativa será atribuído 1 valor, sendo o máximo 5 valores.

Itens conhecimento avaliados
Conhecimento sobre PG
Conhecimento sobre polimorfismos genéticos
Notificação de RAM
Conhecimento de biomarcadores
Conhecimento sobre a prevenção de RAM

2. Investigação recorrendo à Revisão Bibliográfica

De modo a responder ao objetivo principal e aos objetivos específicos deste estudo, efetuou-se uma pesquisa de artigos científicos publicados, sobre PG em farmácia comunitária e qual o papel do farmacêutico, na base de dados do *PubMed e Science Direct*. Obteve-se cerca de 894 artigos relacionados diretamente com a PG. No entanto, importa referir que apenas foram encontrados 6 artigos com interesse para a farmácia comunitária, em contraste com a vasta quantidade de artigos que relacionam a PG à farmácia clínica e hospitalar.

Foram também consultados livros e teses de mestrado, referentes ao tema, devidamente identificadas na bibliografia.

Os termos de pesquisa utilizados foram: *pharmacogenetics*, *pharmacogenomics*, *polymorphisms*, *pharmacists*, *vaccines*, e *genetic polymorphisms*.

IV. Resultados e Discussão

1. A intervenção dos farmacêuticos na área da PG.

A **Tabela 2**: refere-se ao conhecimento dos farmacêuticos sobre PG, de acordo com o ano de conclusão de curso. Foi observado que os farmacêuticos licenciados no ano 2000 ou posteriormente, afirmaram ter conhecimento sobre PG e polimorfismos genéticos (90% e 100%, respetivamente), ter formação sobre PG (89,3%), e consideraram viável a execução de testes de PG em farmácia comunitária (73,3%) (resultados estatisticamente significativos $p < 0,001$). No que concerne à notificação de RAM ao SNF, 85,7% dos farmacêuticos que concluíram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, assumem já ter notificado pelo menos uma RAM e metade afirma ainda, ter conhecimento de como prever uma RAM. A maioria dos farmacêuticos (54,2%) que concluíram a Licenciatura anteriormente ao ano 2000, afirma conhecer alguns biomarcadores que funcionem como fator preditivo para RAM. A generalidade desta amostra, que concluiu a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, afirma ser necessária uma formação profissional sobre PG e tem interesse em frequentá-la (54,2% e 51,1%, respetivamente).

Estes resultados são consistentes com o estudo publicado por Kristen McCullough e seus colaboradores, concluindo que os farmacêuticos consideram o conhecimento sobre PG importante no exercício das suas profissões. Acreditam também, que podem beneficiar e têm interesse na formação sobre PG tal como a maioria da presente amostra (62,5%, $n=45$). No entanto, admitiram não possuir o conhecimento e autoconfiança necessários, para atuar, por exemplo, sobre os resultados dos testes de PG, em contraste com os resultados obtidos no presente estudo. (Kristen *et al.*, 2011).

Em Portugal, até à data, não existem estudos que nos permitam uma comparação, relativamente ao conhecimento dos farmacêuticos sobre de biomarcadores na previsão de RAM e sobre o conhecimento dos polimorfismos genéticos, sendo necessária uma avaliação nesse seguimento. No entanto, é inteligível que a maioria dos inquiridos que concluíram a licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, tenha afirmado conhecer

biomarcadores e polimorfismos genéticos, considerando que a conclusão a Licenciatura mais recentemente, promove informação atual sobre o tema.

Tabela 2: Relação da frequência de respostas positivas, sobre o conhecimento farmacêutico sobre PG, comparativamente com o ano de conclusão da Licenciatura.

Itens sobre o conhecimento farmacêutico	Ano de conclusão da Licenciatura		<i>p</i> *
	Anterior ao ano 2000 (<i>n</i> =38)	No Ano 2000 ou posterior (<i>n</i> =34)	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Notificação de RAM	1 (14,3)	6(85,7)	0,032
Prevenção de RAM	5 (50)	5 (50)	0,852
Biomarcadores na prevenção de RAM	26 (54,2)	22 (45,8)	0,738
Conhecimento sobre PG	2 (9,1)	20 (90,0)	<0,001
Formação universitária sobre PG	3 (10,7)	25 (89,3)	<0,001
Necessidade de formação universitária sobre PG	22 (45,8)	26 (54,2)	0,095
Interesse em frequentar uma formação sobre PG	22 (48,9)	23 (51,1)	0,393
Conhecimento sobre polimorfismos genéticos	0 (0,0)	9 (100)	0,001
Viabilidade de testes de PG em farmácia comunitária	8 (26,7)	22 (73,3)	<0,001

*p** Teste do Qui-quadrado.

É visível um aumento no número notificações efetuadas ao SNF, pelos de farmacêuticos que concluíram a formação mais recentemente, facto que vai de encontro ao espectado pela Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde (INFARMED), segundo o contexto da nova legislação europeia de Farmacovigilância (Diretiva 2010/84/EU, de 15/12/2010). Recentemente, foi desenvolvida uma aplicação - Portal RAM – que promete facilitar e tornar mais célere, todo este processo, possibilitando a notificação da RAM *online*, ao mesmo tempo que se acede às novidades. Importa referir que em 2011 o SNF cumpriu o objetivo de ultrapassar o número mínimo de registos que

a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera ser o limite inferior para a robustez do sistema (250 notificações por milhão de habitantes).

2. Conhecimento dos farmacêuticos, sobre PG, em função do ano de conclusão da Licenciatura e o gênero.

Nesta amostra, 18,1% dos farmacêuticos eram do sexo masculino e 81,9% eram do sexo feminino. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas relativamente ao ano de conclusão de curso e o gênero dos farmacêuticos (**Tabela 3**). Relativamente à pergunta 12 do questionário (anexo 1), 30,6% dos farmacêuticos afirma ter conhecimentos sobre PG. Relacionando as respostas referentes ao conhecimento sobre PG, com o gênero dos farmacêuticos, não ocorrem diferenças estatisticamente significativas. No entanto, observa-se diferenças estatisticamente significativas ao relacionar o ano de conclusão de curso com a confiança dos farmacêuticos no seu conhecimento sobre PG. Os 94,7% que afirmaram não ter conhecimento sobre PG concluíram a Licenciatura anteriormente ao ano 2000, por outro lado, os 58,8% que afirmaram ter conhecimento sobre PG concluíram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente (**Tabela 4**).

Tabela 3: Diferença entre o ano de conclusão da Licenciatura e o gênero dos farmacêuticos inquiridos.

	Gênero		<i>p</i> *
	Masculino (<i>n</i> =13)	Feminino (<i>n</i> =59)	
<1990	1	3	0,974
1991 - 1995	4	13	
1996 - 2000	3	14	
2001 - 2005	2	12	
2006 - 2010	2	13	
2011	1	4	
Anterior a 2000	8	30	0,485
Igual ou posterior a 2000	5	29	

*p** Teste do Qui-quadrado.

Observamos diferenças estatisticamente significativas, relativamente ao índice de conhecimento sobre PG, quando relacionamos a confiança dos farmacêuticos no conhecimento sobre PG, e o ano de conclusão da Licenciatura (Erro! A origem da referência não foi encontrada.). Verificou-se que os 22 farmacêuticos, com confiança no seu conhecimento sobre PG atingiram uma classificação média de $2,1 \pm 0,196$, superior ao resultado de $1 \pm 0,090$ atribuído à maioria (50 farmacêuticos). Relativamente ao ano de conclusão da Licenciatura, 38 dos farmacêuticos tiveram, em média, uma classificação de $0,85 \pm 0,105$, inferior aos 34 farmacêuticos que terminaram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente ($1,82 \pm 0,149$). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ao relacionar o índice de conhecimento sobre PG e o género dos farmacêuticos. Importa referir que nenhum dos farmacêuticos obteve a classificação máxima de 5 valores e que a maioria obteve 1 valor (48,6%) (**Tabela 6**).

Tabela 4: Diferença entre o conhecimento dos farmacêuticos sobre PG e o ano de conclusão da Licenciatura e o género.

		Conhecimento sobre PG			<i>p</i> *
		Sim <i>n</i> (%)	Não <i>n</i> (%)	Total	
Ano de conclusão da Licenciatura	Anterior a 2000	2 (5,3)	36 (94,7)	38	<0,001
	Igual ou posterior a 2000	20 (58,8)	14 (41,2)	34	
Género	Masculino	4 (30,8)	9 (69,27)	13	0,985
	Feminino	18 (30,5)	41 (69,5)	59	

*p** Teste do Qui-quadrado (X^2).

Estes resultados são consistentes com a publicação da OF, no ano de 2010, que registaram 7269 farmacêuticos com atividade em farmácia comunitária, entre os quais, 79% são mulheres e 21% são homens (Silva, 2011). Não existem, até ao momento, estudos sobre o conhecimento dos farmacêuticos sobre PG em Portugal, contudo existe um número elevado de farmacêuticos (69%) que nega ter conhecimentos sobre PG. Este resultado pode ser corroborado pelo facto da disciplina de PG apenas ser incluída no plano curricular de duas universidades portuguesas, sob a forma de optativa no mestrado. Importa também referir que essas universidades estão situadas em Lisboa e recentemente no Algarve e como é sabido o questionário foi realizado a farmacêuticos com atividade em farmácia comunitária no norte do país. No entanto, um estudo

realizado nos EUA, publicado por Zachry e Armstrong (2002), veio demonstrar que 40% dos farmacêuticos ($n=376$) confia no seu conhecimento sobre PG e *Human Genome Project* (HPG), e estão otimistas sobre os benefícios e possíveis aplicações da PG. (Sujit e Amit 2003). O resultado anterior é superior aos 30,6% dos farmacêuticos que acreditam ter conhecimento sobre PG em Portugal, Porto. No entanto, não é possível uma comparação, uma vez que os questionários aplicados são diferentes.

De acordo com os resultados visíveis na **Tabela 5**, verificou-se o incremento de um valor, na classificação do conhecimento sobre PG, nos farmacêuticos que concluíram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, comparativamente aos que concluíram a Licenciatura anteriormente ao ano 2000 ($0,90 \pm 0,105$ vs $1,82 \pm 0,149$). Esta é sem dúvida uma classificação baixa, mas o incremento de um valor acompanha a tendência do aumento da formação sobre PG nas universidades, no entanto faltam ainda estudos neste sentido.

Tabela 5: Relação entre o índice de conhecimento dos farmacêuticos sobre PG e o conhecimento, formação e necessidade de formação sobre PG. Relação também, com o ano de conclusão da Licenciatura e o género.

		Índice do conhecimento dos farmacêuticos sobre PG (valor médio \pm σ)	<i>p</i> (Mann-Whitney U)
Conhecimento sobre PG	Sim (n=22)	$2,1 \pm 0,196$	<0,001
	Não (n=30)	$1,00 \pm 0,090$	
Formação sobre PG	Sim (n=28)	$1,86 \pm 0,183$	0,002
	Não (n=44)	$1,00 \pm 0,975$	
Ano de conclusão da Licenciatura	Anterior a 2000 (n=38)	$0,85 \pm 0,105$	<0,001
	Igual a 2000 ou posterior (n=34)	$1,83 \pm 0,149$	
Género	Masculino (n=13)	$1,39 \pm 0,290$	0,946
	Feminino (n=59)	$1,32 \pm 0,112$	
Necessidade de formação profissional sobre PG	Sim (n=48)	$1,35 \pm 0,1133$	0,427
	Não (n=24)	$1,29 \pm 0,2210$	

Tabela 6: Frequência de respostas em relação aos valores atribuídos.

Valores	Frequências de respostas	%
0	10	13,9
1	35	48,6
2	23	31,9
3	1	1,4
4	3	4,2
Total	72	100

3. Formação dos farmacêuticos sobre PG

Na **Figura 1**, pode observar-se diferenças estatisticamente significativa, relativamente à formação dos farmacêuticos sobre a PG, importa referir que 79,5% da amostra concluiu a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, afirma ter tido formação universitária sobre PG. Na **Tabela 7**, estão descritos os seguintes resultados estatisticamente significativos: 72,7% dos farmacêuticos, afirmou ter formação universitária sobre PG e consideraram ter conhecimentos sobre o tema, contrastando com os 76,9% que não tiveram formação universitária sobre PG e afirmam não possuir conhecimentos sobre o tema; Também 85,7% dos farmacêuticos classificaram a sua formação como “razoável” e apenas 14,3% classificaram a sua formação como “boa”.

Relativamente ao interesse em frequentar uma formação sobre PG, a maioria dos farmacêuticos que concluíram a licenciatura em 2000 ou posteriormente (51.1%), responderam afirmativamente à questão (**Tabela 2:**). Contudo, verificou-se uma tendência ($p=0,081$) relativamente à formação universitária e ao interesse em frequentar uma formação profissional sobre PG.

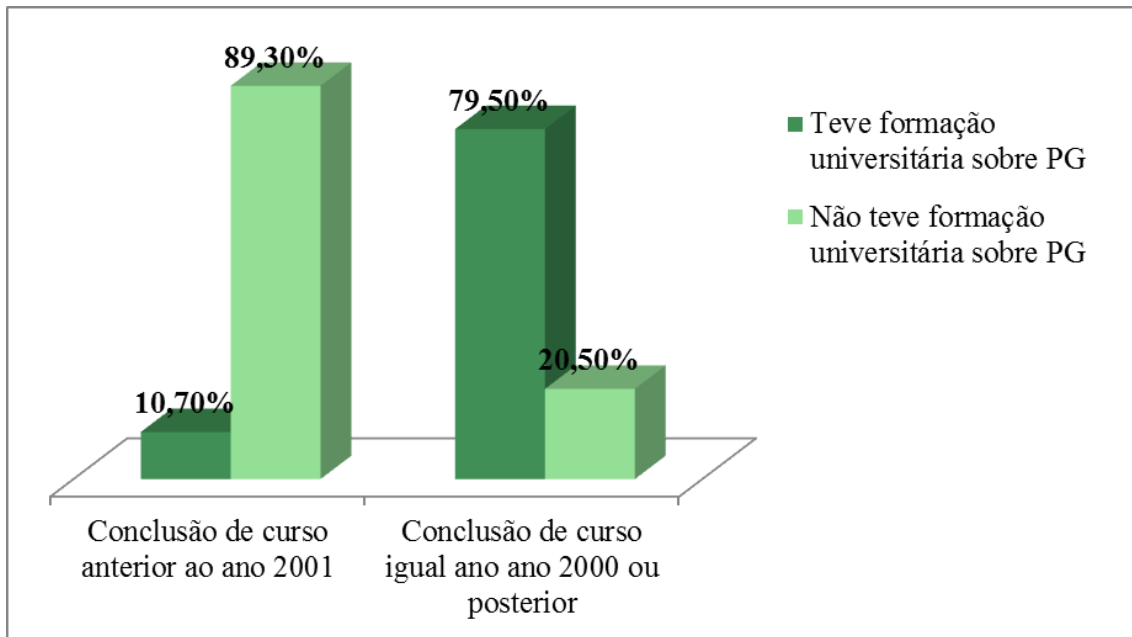


Figura 1: Diferença entre o ano de conclusão da Licenciatura e a formação universitária em PG dos farmacêuticos.

Os farmacêuticos que responderam negativamente à questão número 13 (anexo 1), sobre a existência de formação universitária sobre PG, 58,3% afirmaram ser necessária uma formação profissional sobre PG (**Tabela 8**). Na **Tabela 7**, verificou-se também, uma diferença estatisticamente significativa no que respeita ao género. A totalidade dos homens que concluíram a Licenciatura anteriormente ao ano 2000 afirma não ter tido formação sobre PG em contraste com os 75,7% das mulheres. Relativamente aos homens que concluíram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, 83,3% afirma ter tido formação universitária sobre PG, contrastando com os 90,9% das mulheres.

Quando se relaciona o índice de conhecimento dos farmacêuticos sobre PG com a formação universitária (**Tabela 5**), a maioria que não teve formação (44), alcançou a classificação de $1 \text{ valor} \pm 0,9754$, comparativamente aos restantes 28, com classificação de $1,86 \pm 0,183$ valores. Ainda na mesma tabela, não observamos uma diferença estatisticamente significativa entre o índice de conhecimentos dos farmacêuticos e a necessidade de uma formação profissional sobre PG (pergunta 15 do questionário em anexo 1).

Tabela 7: Diferença entre o ano de conclusão da Licenciatura e a formação universitária sobre PG relativamente ao género.

			Ano de conclusão da Licenciatura	
			Anterior a 2000 n (%)	Igual 2000 ou posterior n (%)
Masculino	Formação universitária sobre PG	Sim	1 (16,7)	5 (83,3)
		Não	7 (100)	0 (0,0)
Feminino	Formação universitária sobre PG	Sim	2 (9,1)	20 (90,9)
		Não	28 (75,7)	9 (24,3)

$p (X^2)=0,002$

Estes resultados são consistentes com o crescente interesse dos profissionais de saúde pela PG e pelo aumento do número de estudos publicados nos últimos anos pela comunidade científica. Em 2002, a *American Association Colleges Pharmacy* (AACP) recomendava à comunidade académica a incorporação da disciplina de PG de modo a preparar os futuros profissionais de farmácia para esta realidade (Johnson, 2002). Em Portugal, apenas se pode encontrar a PG integrada no plano curricular, como optativa, em duas universidades, no Algarve e Lisboa, o que pode justificar os 76,0% de farmacêuticos que afirmaram não ter tido formação universitária sobre PG. Contudo, 27,3% dos farmacêuticos revelaram-se autodidatas, uma vez que afirmaram ter conhecimento sobre PG, e negaram a formação universitária do tema. Não é possível excluir o facto dos farmacêuticos poderem ter abordado o tema em alguma disciplina, ou num mestrado recente, ou ainda a possibilidade de contato através de alguma revista científica.

No estudo, realizado pelos investigadores Sujit e Amit (2003), a maioria dos farmacêuticos ($3,53 \pm 0,96$, numa escala de 5 valores) concordou que deve ser obrigatória a obtenção de pelo menos dois ECTS (Sistema Europeu de Acumulação e Transferências de Créditos) sobre PG durante a formação universitária. Estes também são da opinião que as faculdades de ciências farmacêuticas devem incluir os avanços do HGP nos seus planos curriculares ($3,71 \pm 0,88$) (Sujit e Amit 2003). Até ao momento não dispomos de estudos que nos permitam inferir sobre a necessidade e o interesse dos farmacêuticos sobre PG.

Tabela 8: Relação entre a formação universitária sobre PG, com o conhecimento sobre PG, classificação da formação sobre PG, necessidade e interesse de formação profissional sobre PG.

		Teve formação universitária sobre PG		<i>p</i> (X^2)
		Sim <i>n</i> (%)	Não <i>n</i> (%)	
Conhecimento sobre PG	Sim	16 (72,7)	6 (27,3)	<0,001
	Não	12 (24,0)	38 (76,0)	
Como considera a formação sobre PG	Não se aplica	0 (0,0)	44 (100)	<0,001
	Razoável	24 (100,0)	0 (0,0)	
	Boa	4 (100,0)	0 (0,0)	
	Muito Boa	-	-	
Necessidade de formação profissional sobre PG	Sim	20 (41,7)	28 (58,3)	0,494
	Não	8 (33,3)	16 (66,7)	
Tem interesse em frequentar uma formação sobre PG	Sim	21 (46,7)	24 (53,3)	0,081
	Não	7 (25,9)	20 (74,1)	

4. Bioindicadores e Reações Adversas a Medicamentos (RAM)

Na **Tabela 2**., pode observar-se que 85,7% dos farmacêuticos que concluíram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, já notificou pelo menos uma RAM ao SNF. De acordo com o questionário efetuado, apenas 17,9% dos farmacêuticos que já notificaram uma RAM tiveram formação universitária sobre PG. Dos 7 farmacêuticos que afirmam já ter notificado, 4 apenas notificaram uma RAM e 3 notificaram duas RAM cada. Ainda relativamente aos 7 farmacêuticos que já notificaram uma RAM, 6 deles encaminharam o doente ao médico e apenas 1 encaminhou o doente à urgência do hospital (**Tabela 9**).

Relativamente à questão número 11 (anexo1), referente ao conhecimento sobre a existência de biomarcadores que funcionem como fator preditivo para o aparecimento de RAM, verificamos que 67% dos farmacêuticos responderam de forma afirmativa (**Figura 2**). De acordo com a **Tabela 2**., não há diferenças estatisticamente significativas relativamente ao ano de conclusão da Licenciatura e o conhecimento por parte dos farmacêuticos sobre biomarcadores que funcionem como preditivos para

RAM. Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ao relacionar o conhecimento de biomarcadores que funcionem como fator preditivo para RAM com o conhecimento e a existência de formação universitária sobre PG.

A ocorrência RAM tornou-se num problema de saúde pública mundialmente reconhecido e uma importante causa de morte e de internamentos hospitalares nos países desenvolvidos. Segundo os dados disponíveis *on-line* no site do INFARMED, nos anos de 2009, 2010 e 2011, o número de notificações recebidas pelo SNF foi de 2038, 2143 e 2696, respetivamente. Observou-se nos últimos anos uma melhoria significativa da taxa de notificação, a qual se situa atualmente em 245 notificações/milhão de habitantes. Estes resultados são consistentes com a informação publicada na página oficial da OF, indicando que no ano 2010 foi registado um incremento de 21% de notificações suspeitas de RAM face ao ano 2011. No entanto, não é possível afirmar que tenha havido um aumento de RAM mas sim um aumento das notificações efetuadas, podendo dever-se a mais informação neste sentido. Até Julho de 2012 foram notificadas ao INFARMED cerca de 1400 suspeitas de RAM. Estes estudos são consistentes com os 85,7% de farmacêuticos que concluíram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente e afirmam já ter notificado pelo menos uma RAM, sugerindo uma da sensibilização para este problema.

A PG desempenha um papel importante na prevenção de RAM e permite otimizar a dose de vários fármacos. A tabela em *anexo 2* lista a os fármacos aprovados pela FDA com informações de PG nos seus rótulos. Alguns dos rótulos incluem ações específicas a serem tomadas com base nas informações genéticas estudadas. Os rótulos de medicamentos podem conter informações sobre biomarcadores genómicos descrevendo: Exposição ao fármaco e variabilidade da resposta clínica; Risco de RAM; Genótipo específico de dosagem; Mecanismos de ação do fármaco; Alvo do fármaco e a disposição dos genes polimórficos.

Os biomarcadores podem incluir variações genéticas, deficiências funcionais, mudanças de expressão, anormalidades cromossómicas, entre outros (www.fda.gov). A percentagem de farmacêuticos que afirma conhecer biomarcadores como preditivos para RAM é consistente com a crescente quantidade de biomarcadores publicados. No

entanto, não podemos afirmar que o desconhecimento dos farmacêuticos se deve à sua formação universitária.

Tabela 9: Diferença entre a notificação de RAM e a formação universitária sobre PG, o conhecimento sobre PG, a quantidade de RAM notificadas, e o procedimento adotado.

		Notificação de RAM		P (X ²)
		Sim n (%)	Não n (%)	
Formação universitária sobre PG	Sim	5 (17,9)	23 (82,1)	0,905
	Não	2 (4,5)	42 (95,5)	
Conhecimentos sobre PG	Sim	2 (9,1)	20 (90,9)	0,063
	Não	5 (10,0)	45 (90)	
Quantas RAM notificou?	0	0 (0,0)	65 (100,0)	<0,001
	1	4 (100,0)	0 (0,0)	
	2	3 (100,0)	0 (0,0)	
Como procedeu após ter identificado uma RAM?	Nunca notifiquei uma RAM	0 (0,0)	65 (100,0)	<0,001
	Encaminhou o doente ao médico	6 (100,0)	0 (0,0)	
	Encaminhou o doente à urgência do hospital	1 (100,0)	0 (0,0)	

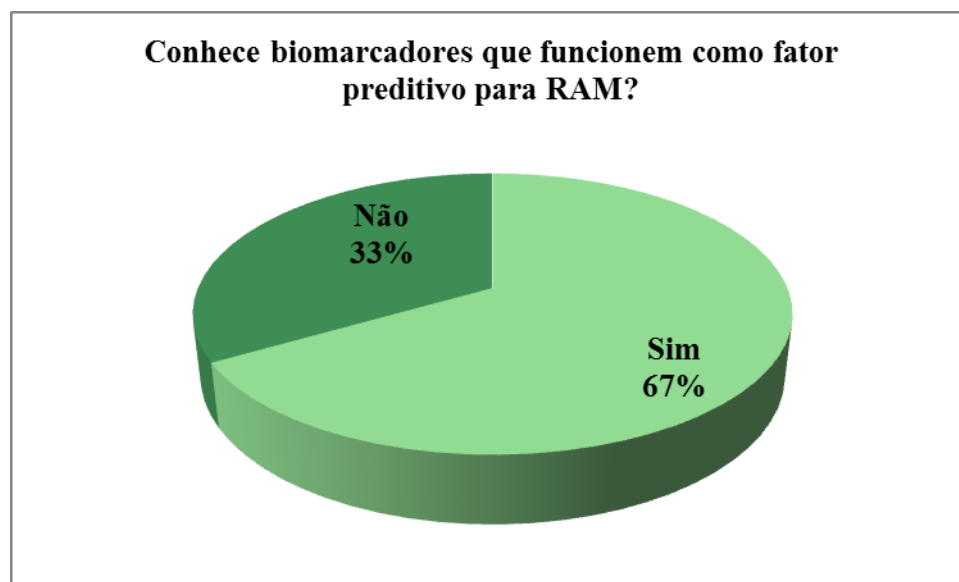


Figura 2: Percentagem de respostas à pergunta 11 do questionário em anexo 1.

Tabela 10: Diferença entre o conhecimento de biomarcadores que funcionem como fator preditivo para RAM e o conhecimento e a existência de formação universitária sobre PG.

		Conhece biomarcadores que funcionem como fator preditivo para RAM		P
		Sim n (%)	Não n (%)	
Conhecimento sobre PG	Sim	14 (63,6)	8 (36,4)	0,717
	Não	34 (68)	16 (32)	
Teve formação universitária PG	Sim	19 (67,9)	9 (32,1)	0,864
	Não	29 (65,9)	15 (34,1)	

5. Polimorfismos genéticos que condicionam o metabolismo de fármacos.

Na **Tabela 2:**, pode observar-se que 9 dos farmacêuticos (100%) que responderam afirmativamente à questão 17 do questionário (anexo 1), sobre o conhecimento em PG, terminaram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente. Quando se coloca a mesma questão, mas relativamente à informação dos utentes da farmácia sobre polimorfismos genéticos (pergunta 18 do questionário em anexo 1), 95,8% dos farmacêuticos considera que os utentes não estão informados. Na **Tabela 11**, podem observar-se diferenças estatisticamente significativas: 96,0% dos farmacêuticos que negam ter conhecimento sobre PG, admitem não ter conhecimentos sobre polimorfismos genéticos; 95,5% dos farmacêuticos que não tiveram formação universitária sobre PG admitem não ter conhecimento sobre polimorfismos genéticos.

Há um número incalculável de polimorfismos genéticos presentes no genoma humano, e a identificação das suas variações é difícil. Quando se faz um estudo neste sentido raramente é conclusivo, uma vez que os resultados são muitas vezes contraditórios e não replicativos. O número de farmacêuticos que afirma ter conhecimento sobre polimorfismos genéticos é muito reduzido (12%), considerando que todas as faculdades de ciências farmacêuticas têm pelo menos uma disciplina curricular que trata a genética molecular. Ao pesquisar no www.PubMed.com recorrendo às palavras-chave - *genetic*

polymorphisms, ocorre um resultado de 194072 publicações científicas (**Figura 3**). A percentagem atribuída à informação dos utentes sobre polimorfismos genéticos é importante e deve ser estudada no universo dos mesmos, por exemplo, através de outro questionário sobre esta área. É visível uma percentagem maior de desconhecimento sobre polimorfismos genéticos nos utentes comparativamente com os farmacêuticos, como seria de esperar.

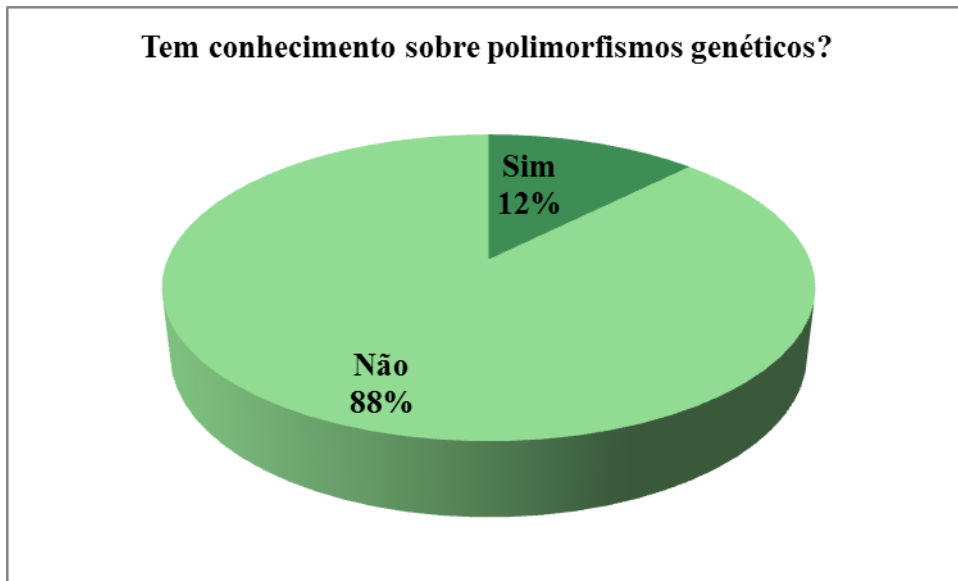


Figura 3: Percentagem de respostas à pergunta 17 do questionário em anexo 1.

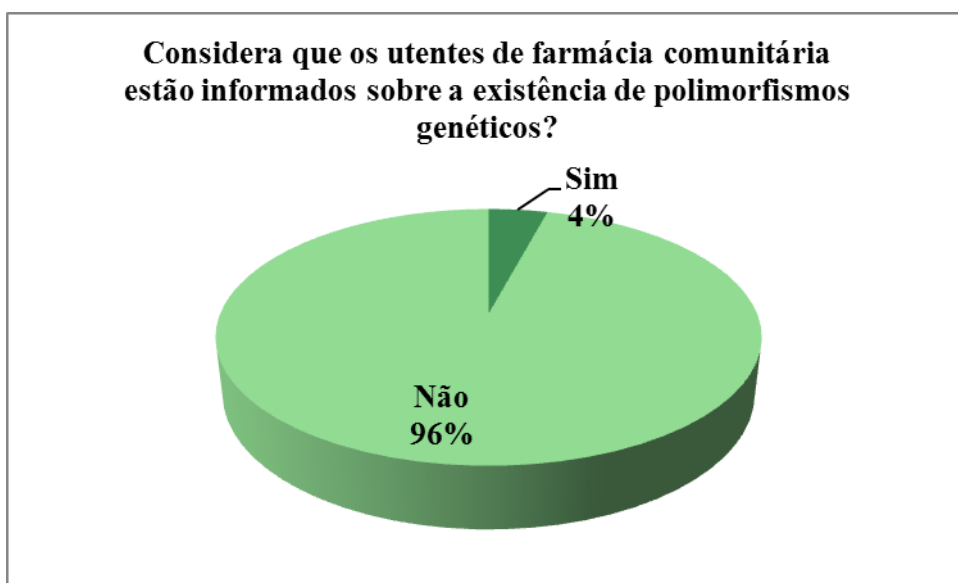


Figura 4: Percentagem de respostas à pergunta 18 do questionário em anexo 1.

Tabela 11: Diferença entre o conhecimento sobre polimorfismos genéticos dos farmacêuticos, e o conhecimento e formação universitária sobre PG, ano de conclusão da Licenciatura e informação dos utentes sobre polimorfismos genéticos.

		Conhecimento sobre polimorfismos genéticos		<i>p</i> (X^2)
		Sim <i>n</i> (%)	Não <i>n</i> (%)	
Conhecimento sobre PG	Sim	7 (31,8)	15 (68,2)	0,001
	Não	2 (4,0)	48 (96,0)	
Formação universitária sobre PG	Sim	7 (25)	21 (75)	0,011
	Não	2 (4,5)	42 (95,5)	
Informação dos utentes sobre polimorfismos genéticos	Sim	0 (0,0)	3 (100)	0,504
	Não	9 (13)	60 (87)	

6. Grupos de fármacos responsáveis por mais RAM

No inquérito foram incluídos 46 grupos de fármacos (pergunta 3 do questionário em anexo 1), e os farmacêuticos inquiridos consideraram as vacinas (16,7%), os antihipertensores (15,3%), os antifúngicos (13,9%) e os antihistamínicos (13,9%) como os mais responsáveis por RAM (**Figura 5**). A diferença entre o ano de conclusão da licenciatura dos farmacêuticos e os resultados obtidos na pergunta 3, não se revelaram estatisticamente significativos.

Efetou-se uma revisão bibliográfica com a finalidade de confirmar se as respostas dadas pelos farmacêuticos, relativamente aos grupos de fármacos que provocam mais RAM, eram consistentes com as publicações. No entanto, não foram encontrados artigos científicos que relacionem a PG com os antifungicos e os antihistaminicos.

De acordo com o Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde (OMPS), Direção de Avaliação de Económica e Observação do Mercado (DAEOM) os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (7,3%), os analgésicos e antipiréticos (7,1%) e os modificadores do eixo renina angiotensina (6,2%) são os mais vendidos em Portugal de janeiro a julho de 2012. Estes números não são consistentes com a escolha dos farmacêuticos.

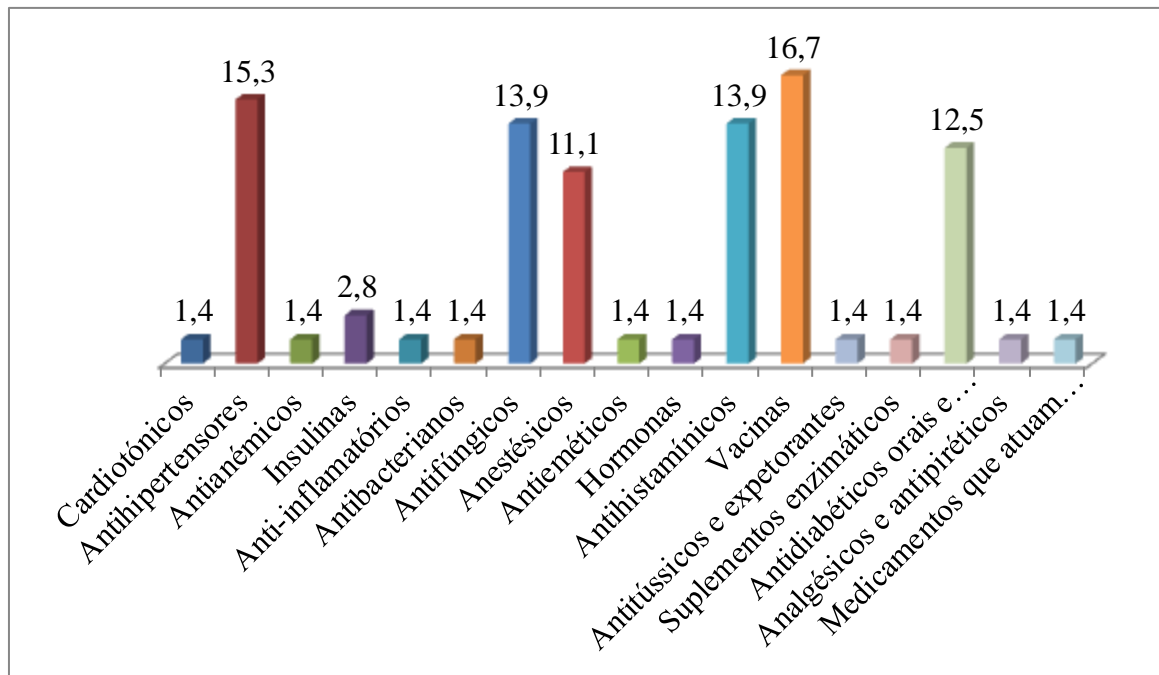


Figura 5: Sugestão dos farmacêuticos inquiridos, relativamente à percentagem do grupo de fármacos responsável por mais RAM.

Tendo em conta os resultados obtidos e os artigos científicos disponíveis propomos uma abordagem aos seguintes temas: Influência da PG na Vacinação; Influência da PG no Tratamento da Hipertensão arterial; Influência da PG no Tratamento da Diabetes *mellitus*; Influência da PG na Anestesia; Influência da PG no Tratamento das Doenças Cardiovasculares; Influência da PG no Tratamento da Depressão; Influência da PG no Tratamento do Colesterol. Esta escolha baseou-se nas respostas à pergunta número 3 do questionário em anexo 1, e baseou-se também, na necessidade diária de aconselhamento em farmácia comunitária.

Tabela 12: Distribuição do Mercado de Medicamentos em Ambulatório, por Classificação Fármaco-Terapêutica (CFT).

CFT	Embalagens	% Embalagens
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	10.266.362	7,3
Analgésicos e antipiréticos	10.050.383	7,1
Modificadores do eixo renina angiotensina	8.775.367	6,2
Anticoagulantes	5.885.967	4,2
Antidislipídemicos	5.163.779	3,6
Antidiabéticos orais	4.873.605	3,4
Estrogénios e progestagénios	4.670.582	3,3
Derivados do ácido propiónico	4.299.818	3
Antidepressivos	4.212.806	3
Modificadores da secreção gástrica	3.510.180	2,5
Restantes	79.876.653	56,4
Total	141.585.502	100

Fonte: Adaptado do estudo - Análise do Mercado de Medicamentos, em Ambulatório (2012).

i. Influência da PG na Vacinação

Os farmacêuticos apontaram as vacinas como o grupo de fármacos responsáveis por mais RAM, no entanto não encontramos até ao momento dados na literatura científica que confirmem este resultado. Sabe-se que no ano 2010, início da epidemia da gripe causada pelo *influenza A (H1N1)*, a vacinação foi amplamente divulgada, o que pode condicionar a resposta da maioria dos farmacêuticos.

Atualmente, muitas vacinas têm mostrado diferenças significativas, na magnitude da resposta imunológica e na toxicidade, em indivíduos aparentemente saudáveis submetidos à vacinação. Assim, torna-se imperativo que os prescritores disponham de informação farmacogenética, de modo a antecipar qual o conjunto da população em risco de desenvolver toxicidade de vacinas. A realidade é que os estudos de farmacogenética no desenvolvimento de vacinas podem fornecer pistas vitais sobre as variações nos resultados farmacológicos, tais como a inflamação, a resposta de tensão, apoptose e carcinogenicidade (Thomasa e Moridanib 2010).

ii. Influência da PG no Tratamento da Hipertensão arterial

Os antihipertensores foram considerados como o segundo grupo de fármacos responsável pelo desenvolvimento de mais RAM (**Figura 5**), e a realidade é que estão em terceiro lugar na lista dos medicamentos mais vendidos em Portugal, de janeiro até julho deste corrente ano (**Tabela 12**).

Importa referir que os fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial baixam a pressão arterial atuando em alvos específicos. A diversidade de respostas a terapia está bem documentada, por exemplo, os afro-americanos respondem melhor aos diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio e menos aos β -bloqueadores inibidores enzima conversora da angiotensina comparativamente aos caucasianos. Polimorfismos no gene CYP2D6 foram associados a variações no metabolismo, metabolizadores pobres mostraram um aumento da concentração e da atividade dos β -bloqueadores (Trotta *et al.*, 2004). As pesquisas mais recentes estão agora a focar-se nos *loci* que regulam a atividade dos fármacos em vez do metabolismo. Pessoas com mutações associadas ao gene HSD11B2 podem causar uma forma rara de sensibilidade ao sal na hipertensão monogenética (Lifton, 1996).

iii. Influência da PG no Tratamento da *Diabetes Mellitus* (DM)

Os farmacêuticos atribuíram ao grupo dos antidiabéticos orais, responsabilidade no desenvolvimento de RAM. Analisando a lista de medicamentos mais vendidos estes encontram-se em 5º lugar (**Tabela 12**).

De acordo com o Observatório Nacional da Diabetes (OND), a DM é uma doença crónica caracterizada por hiperglicemia, podendo ser do tipo 1, causada pela destruição das células produtoras de insulina do pâncreas devido a uma reação autoimune, ou do tipo 2, ocorrendo quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina produzida. A Diabetes Gestacional (DG) corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez. Em 2010 foram detetados 623 novos casos de DM por cada 100 000 habitantes. O maior número de vendas, em

volume, em ambulatório de antidiabéticos orais foi atribuído às, Metforminas (33%), Sulfonilureias (26%) e ADO-inibidores da DPP4 (14%) (Boavida *et al.* 2011).

Existem várias abordagens terapêuticas na DM tipo 2, farmacológicas e não farmacológicas. Considerando que a abordagem não farmacológica deve ser sempre iniciada antes de se optar por uma abordagem farmacológica, a alteração da dieta habitual e a introdução da atividade física regular e controlada devem ser implementadas. Quando se recorre ao tratamento farmacológico devem ser consideradas as nove principais classes de medicamentos aprovados. No entanto, todas as estratégias de tratamento têm como objetivo reduzir e manter a concentração de glicose no sangue para níveis considerados normais, com os mínimos efeitos secundários. O metabolismo das sulfonilureias depende principalmente da CYP2C9 e CYP2C19 (Kirchheiner *et al.*, 2005). Estudos descrevem que os indivíduos que transportam pelo menos um alelo *2 ou *3 apresentam uma redução do metabolismo destes fármacos. Relativamente à presença do CYP2C19*3, os indivíduos asiáticos são considerados metabolizadores fracos, comparativamente com os indivíduos caucasianos, 2-6% e 10-25%, respetivamente. Sobre as biguanidas são necessários mais estudos clínicos farmacogenéticos em várias populações, apesar dos estudos preliminares até à data serem promissores (DiStefano e Watanabe, 2010).

Dentro do grupo das glitazonas, apenas existe com interesse terapêutico a pioglitazona. A rosiglitazona foi usada na Europa durante alguns anos mas devido aos graves problemas cardiovasculares, foi retirada da terapêutica. Também a troglitazona foi usada nos E.U.A. mas devida à sua elevada toxicidade hepática deixou de ter interesse clínico (Portuário Terapêutico, 2011). Tanto a rosiglitazona como a pioglitazona são extensivamente metabolizadas no fígado, na presença de CYP2C8 (Klose, 1999). Existem alguns estudos realizados sobre estes compostos, porém contraditórios e pouco consistentes. Os autores Daily e Aquilante (2009), sugerem um aumento do metabolismo destes compostos, associado ao alelo CYP2C8*3. Uma vez que ambas as moléculas têm um amplo índice terapêutico, pequenas alterações na exposição plasmática podem gerar RAM, redução dos níveis de glucose ou alteração na síntese de insulina.

Compreender a PG dos medicamentos anti-diabéticos vai fornecer informações base fundamentais para o desenvolvimento e implementação de uma triagem genética correta na tomada de decisão terapêutica, estabelecendo as bases para a medicina individualizada para estes pacientes. A prevenção em indivíduos de risco, antes da manifestação dos sintomas da doença, pode reduzir significativamente o risco de doença (Knowler *et al.*, 2002).

iv. Influência da PG na Anestesia

Cerca de 11,1% dos farmacêuticos considerou os anestésicos como os responsáveis por mais RAM (**Figura 5**) e de facto a experiência clínica sugere que há grande heterogeneidade na forma como os pacientes recuperam da anestesia, assim como reagem à analgesia pós-operatória (Iohom *et al.*, 2004). No entanto, este grupo de fármacos está naturalmente mais ligado à farmácia clínica e hospitalar.

Algumas das diferenças na recuperação da anestesia podem ser explicadas por alterações geneticamente determinadas, no transporte proteínas, nos fármacos e nas alterações das funções enzimáticas. Os polimorfismos genéticos neste grupo de fármacos são relevantes, pois estes possuem uma janela terapêutica estreita, muitas vezes a sua atividade depende da formação de determinado metabolito e as enzimas metabólicas são responsáveis por 50% ou mais da *clearance*. A procura de um teste não-invasivo de diagnóstico, por exemplo, para hipertermia maligna, tem avançado muito, e sabe-se que há uma ligação ao gene do recetor rianodina (RYR1) (Iohom *et al.*, 2004).

v. Influência da PG no Tratamento das Doenças Cardiovasculares (DC)

As DC afectam, designadamente o coração e os vasos sanguíneos. Dados referentes a 2004 disponíveis pela *World Health Statistics*, apontam para uma taxa de mortalidade de 200 por cada 100000 habitantes em Portugal, valores inferiores à taxa de mortalidade europeia (332). Foram identificadas impressionantes variações nos alelos de muitos genes com importância farmacogenética na medicina cardiovascular. Havendo fortes

evidências científicas que apoiam o estudo da PG, alegando a necessidade destes poderem vir a tornar-se parte do diagnóstico e indicação terapêutica (Myburgh *et al.*, 2012).

A resposta terapêutica aos β -bloqueadores é mediada principalmente pelo recetor β -adrenérgico 1 codificado por ADRB1. Os dados existentes demonstraram que este pode ser um bom alvo de estudo para uma posterior terapia personalizada (Roskopf e Michel, 2008). A varfarina amplamente utilizada no tratamento e/ou prevenção das doenças tromboembólicas, é condicionada pelos genes CYP2C9 e subunidade 1 do complexo da vitamina K epóxido redutase (VKORC1). Sabe-se que existe uma ligação significativa entre a perda de alelos funcionais e a dose de manutenção. O recurso à genotipagem e uma correta história clínica do paciente, deve aumentar a segurança na prescrição. Resultando em tratamentos mais eficazes, redução de complicações hemorrágicas e derrames, melhorando a eficiência da dosagem (Klein *et al.*, 2009). A perda de função por presença dos genes CYP2C19*2, CYP2C19*3 e PON1, está associada à ausência de ação do clopidogrel, um importante antiagregante plaquetário, sugerindo que a genotipagem pode ser útil para a seleção da terapia mais eficaz e a dosagem para determinado indivíduo (Myburgh *et al.*, 2012).

vi. Influência da PG no Tratamento do Colesterol

Os antilipidémicos encontram-se em quarto lugar na lista de medicamentos mais vendidos em Portugal entre janeiro e julho de 2012 (**Tabela 12**). De acordo com o estudo realizado em 2005/2006, o segundo tipo de medicamento mais tomado pelos homens, visava a redução do nível de colesterol (Instituto Nacional de Estatística, I.P. 2009). A Análise do Mercado de Medicamentos, em Ambulatório (2012), apontou a sinvastatina como a substância ativa mais vendida em volume e em valor, para a qual existem 172 diferentes apresentações disponíveis no mercado no período compreendido entre janeiro e julho de 2012, menos 2 que no ano de 2011. Esta é a substância com maior número de medicamentos genéricos disponíveis no mercado.

As estatinas, inibidores da HMG-CoA redutase, são geralmente usadas para reduzir risco de doença cardiovascular, mas o benefício terapêutico e a redução dos níveis da

Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C) e da Proteína C-Reativa (PCR), variam consideravelmente entre indivíduos. São exemplos de biomarcadores que devem ser estudados antes de se iniciar uma terapêutica, considerando o risco de toxicidade (Kaddurah-Daouk *et al.*, 2010). A captação das estatinas não representa apenas o primeiro passo para eliminação hepática, é também, um sistema de entrada no fígado. Deste modo, estas proteínas têm uma ação direta na eficácia da terapêutica, podendo variar os níveis plasmáticos destes compostos, e conseqüentemente, alteração na resposta farmacológica (Ieri *et al.*, 2009). A título de exemplo, existe um estudo indicando que o *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) SLCO1B1, tem sido associado a concentrações plasmáticas substancialmente aumentadas para a sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina e atorvastatina (Rodrigues *et al.*, 2011).

vii. Influência da PG no Tratamento da Depressão

Ao analisar o mercado de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos em ambulatório, compartilhados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), entre 2002 e 2011, o Observatório Português dos Sistemas de Saúde (OPSS) verificou um aumento de 15,3% no consumo de ansiolíticos. Citando os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), em relação ao consumo de antidepressivos, considerando o mesmo período em análise verificou-se uma evolução positiva e crescente cujo valor máximo foi registado em 2011. Este grupo de fármacos encontra-se em oitavo lugar na lista de medicamentos mais vendidos em farmácia (**Tabela 12**).

A resposta positiva a um tratamento com antidepressivos está associada a um desfasamento de 2-4 semanas. Mesmo com melhoria dos sintomas, durante as primeiras duas semanas de tratamento, não é possível excluir o efeito placebo ou o efeito psicológico (Mitchell *Cit in* Porcelli *et al.*, 2010).

Atualmente sabe-se que muitos destes fármacos como os psicotrópicos são compostos lipófilos e precisam de ser metabolizados pela CYP P450, que catalisa o processo oxidativo fase I (Bertilsson *et al.*, 2002). Os resultados mais promissores nos campos da farmacocinética relacionam-se com os genes que codificam para a CYP2D6, CYP2C19 e P-glicoproteína cujos substratos são distintos. Devido aos mais de 70 alelos

conhecidos, a CYP2D6 torna-se altamente polimorfa. Um estudo revela que a prevalência de metabolizadores fracos, na população caucasiana é de 5-10%, superior à população asiática e negra (3%) (Stefano *et al.*, 2011).

O gene ABCB1 está envolvido na produção da P-glicoproteína, uma membrana plasmática transportadora de várias substâncias endógenas e exógenas para o cérebro, contra o gradiente de concentração. Pode ser encontrada em vários tecidos humanos e a sua indução ou inibição pode resultar em diferentes RAM e importantes variações da resposta ao tratamento (Uhr *et al.*, 2008). Um estudo interessante, realizado pelo doutor Weber e seus colaboradores, revelou diferenças na distribuição da concentração, no cérebro e no plasma, de corticosterona (hormona mediada pela P-glicoproteína), dependendo da administração de antidepressivos (amitriptilina, fluoxetina, mirtazapina, extrato de erva de São João). Mas apenas o extrato de erva de São João e a fluoxetina conduzem a um aumento da concentração plasmática de corticosterona. Além disso, a erva de São João é o único antidepressivo descrito como sendo capaz de elevar o nível P-glicoproteína no cérebro (Weber *et al.*, 2006). Testes de PG combinados para CYP2D6 e CYP2C19, identificaram também, pacientes com baixo risco de efeitos adversos durante o tratamento com amitriptilina. (Steimer *et al.*, 2005). Um outro exemplo, o estudo que envolve o escitalopram, indica que indivíduos homozigóticos CYP2C19*17 apresentam uma concentração plasmática menor, podendo aumentar o risco de falha na terapêutica (Rudberg *et al.*, 2007).

7. Medicamentos Genéricos e Medicamentos de Referência

Analisando as respostas referentes à pergunta 7 do questionário (anexo 1), pode verificar-se através da **Figura 6**, que os farmacêuticos com conhecimentos (95,5%) e formação universitária sobre PG (96,4%), afirmam que os medicamentos genéricos não provocam mais RAM do que os medicamentos de referência.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando relacionamos o gênero e as respostas à pergunta 7 do questionário em anexo 1. Observa-se que 87,0% dos farmacêuticos que concluíram a licenciatura anteriormente ao ano 2000, consideram que os medicamentos genéricos provocam mais RAM comparativamente aos

medicamentos de referência (**Tabela 13**). Esta diferença é estatisticamente significativa e é consistente com a informação transmitida pelas autoridades competentes, aos farmacêuticos.

Tabela 13: Diferença entre o ano de conclusão da licenciatura, e a comparação dos medicamentos genéricos ou de referência, no aparecimento de RAM.

		Medicamentos genéricos provocam mais RAM do que medicamentos de referência?		<i>p</i> (χ^2)
		Sim <i>n</i> (%)	Não <i>n</i> (%)	
Ano de conclusão da Licenciatura	Anterior ao ano 2000	20 (87,0)	18 (36,7)	<0,001
	No Ano 2000 ou posterior	3 (13,0)	31 (63,3)	
Gênero	Masculino	4 (17,4)	9 (18,4)	0,920
	Feminino	4 (17,4)	40 (81,6)	

Segundo o Ministério da Saúde e o observado na literatura científica, um medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação que o medicamento original, de marca, que serviu de referência. Os medicamentos genéricos têm de comprovar a mesma eficácia terapêutica dos medicamentos de marca. O INFARMED é a autoridade nacional, que avalia, comprova a qualidade, monitoriza a segurança e inspeciona todos os medicamentos que se encontram no mercado.

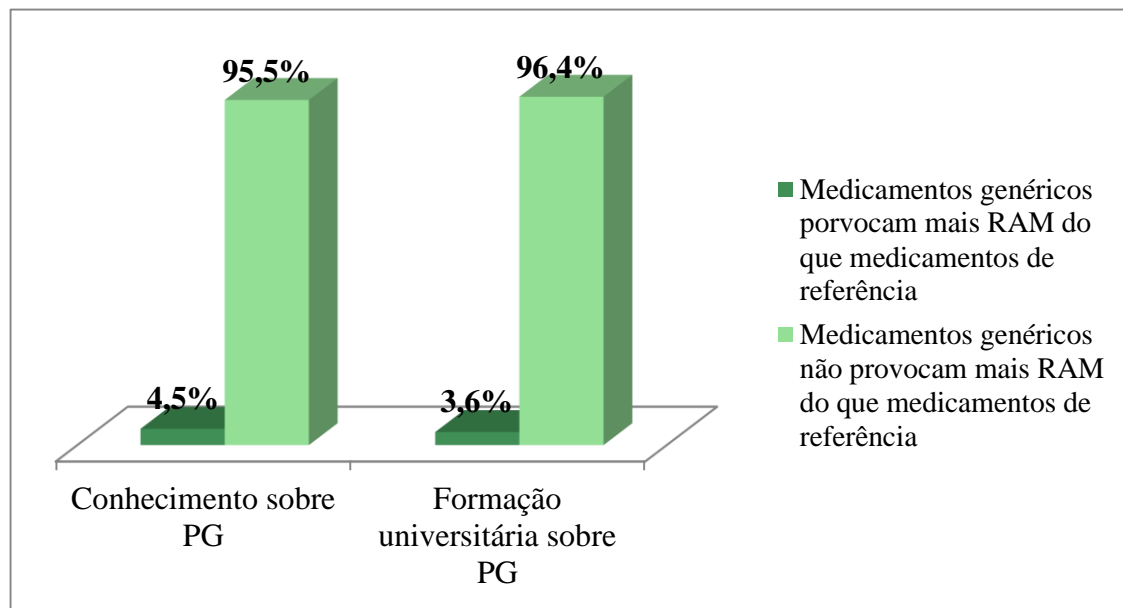


Figura 6: Percentagem de respostas relativas à pergunta 7 do questionário em anexo 1. Foram consideradas a frequência de respostas positivas relativamente ao conhecimento e formação dos farmacêuticos sobre PG. Resultados estatisticamente significativos $p=0,001$ e $p<0,001$ respetivamente.

8. Relação entre os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e os MNSRM na origem de RAM

Considerando a pergunta 8 do questionário (anexo 1), observam-se diferenças estatisticamente significativas para 72,7% e 78,6% dos farmacêuticos que possuem formação e têm conhecimento em PG, afirmam que os MNSRM não provocam mais RAM comparativamente aos MSRM (**Figura 7**).

Entre as substâncias de maior consumo humano, os MNSRM são muito procurados. Nos últimos 20 anos, o consumo de medicamentos aumentou de forma alarmante e global, como consequência da automedicação e do livre acesso à informação. Estima-se que mais de 30% da população adulta, em países desenvolvidos, consome mais de 3 medicamentos por dia (6-9 medicamentos por dia em idosos), e mais de 25% das entradas nos hospitais de pessoas idosas, na Europa e nos USA, são devido ao recurso abusivo e indevido de medicamentos (Cacabelos *et al.*, 2010). No entanto, não está

descrita informação que distinga estes dois grupos de fármacos no que respeita à fiscalização, por parte das entidades competentes, sendo ambos controlados de igual modo pelo INFARMED.

A dispensa de MSRM deve ser efetuada de uma forma eficiente, segura e sempre acompanhada de diálogo entre o farmacêutico e o utente. Após uma primeira análise da receita, o farmacêutico, deve ter a capacidade de avaliar a medicação prescrita e também procurar saber se o utente estará a tomar mais medicamentos. É da responsabilidade do farmacêutico confirmar se a dosagem prescrita é adequada para o utente em causa, principalmente no caso de crianças ou idosos com limitações ao nível do metabolismo e/ou excreção. Confrontado com um pedido ou necessidade de dispensa de um MNSRM, o farmacêutico, deve orientar a utilização ou não do medicamento, dando uma indicação adequada e apelando ao uso racional do medicamento. A indicação farmacêutica implica que o doente assuma e se responsabilize pela melhoria da sua saúde, e pretende prevenir e aliviar queixas autolimitadas, que não careçam de consulta médica (Santos *et al.* 2009). O farmacêutico deve considerar as preferências do utente e adequá-las à situação em avaliação. Esta questão assume uma importância maior quando se assume a possibilidade de dispensa de MNSRM, por pessoal não habilitado e em locais pouco focados para a saúde e bem-estar do utente. O local de aquisição do MNSRM, pode então ser relevante para segurança e bem-estar do utente se considerarmos que apenas na farmácia temos farmacêuticos a dispensar estes fármacos.

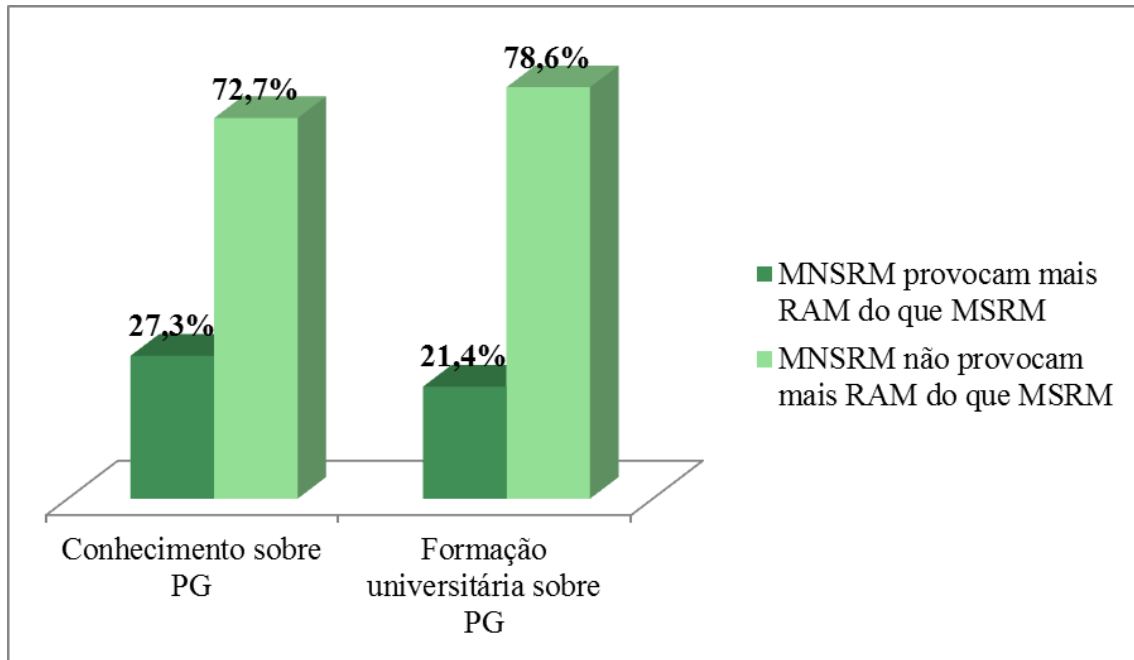


Figura 7: Percentagem de respostas relativas à pergunta 8 do questionário em anexo 1. Foram consideradas a frequência de respostas positivas relativamente ao conhecimento e formação dos farmacêuticos sobre PG. Resultados estatisticamente significativos $p=0,001$ e $p<0,001$ respetivamente.

9. Testes de Farmacogenética e Serviços Farmacêuticos

Na **Tabela 2:** pode observar-se que 73,3% dos farmacêuticos que concluíram a Licenciatura no ano 2000 ou posteriormente, afirma ser viável a execução de testes de PG em farmácia comunitária (diferença estatisticamente significativa). Na **Tabela 14,** podem verificar-se diferenças estatisticamente significativas em relação às respostas dadas à pergunta 19 do questionário (anexo 1), com o conhecimento e formação universitária sobre PG. Os farmacêuticos que não consideram viável a execução de testes de PG em farmácia comunitária, afirmam não ter tido formação sobre PG (70,0%) nem possuem conhecimentos sobre o tema (86,4%). Por outro lado, a maioria dos farmacêuticos que consideram viável a execução de testes de PG em farmácia comunitária teve formação sobre PG (68,2%) e conhecimentos sobre o tema (85,7%). Não ocorrem diferenças estatisticamente significativas quando se relaciona o interesse

em frequentar uma formação profissional sobre PG e as respostas à pergunta 19 do questionário (anexo 1).

Tabela 14: Diferença entre a viabilidade de execução dos testes de PG em farmácia comunitária e o conhecimento e formação universitária sobre PG e interesse em frequentar uma formação profissional sobre PG.

		Considera a execução de testes de PG viável em farmácia comunitária		p (χ^2)
		Sim n (%)	Não n (%)	
Conhecimento sobre PG	Sim	15 (68,2)	7 (31,8)	0,002
	Não	15 (30,0)	35 (70,0)	
Teve formação universitária PG	Sim	24 (85,7)	4 (14,3)	<0,001
	Não	6 (13,6)	38 (86,4)	
Interesse em frequentar uma formação profissional sobre PG	Sim	21 (46,7)	24 (53,3)	0,267
	Não	9 (33,3)	18 (66,7)	

Não existem até à data estudos publicados sobre a opinião dos farmacêuticos em relação à viabilidade de execução de testes de PG na farmácia comunitária. Entre os textos da portaria n.º1429/2007, de 2 de Novembro, é possível encontrar no artigo 2º os Serviços Farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes que as farmácias podem prestar, deixando em aberto a possibilidade de se poder vir a realizar os testes de PG nas farmácias comunitárias. (Santos *et al.*, 2009).

Atualmente, já existem imprensas biomédicas e biotecnológicas que recolhem e analisam a informação genética de cada indivíduo. Esta informação é revelada à pessoa, sendo descritos quais os medicamentos mais adequados nas mais variadas situações patológicas. O mesmo já acontece também na área da nutrição. Importa saber que para cada situação em estudo o indivíduo passa a ser caracterizado como (Thuerlauf e Lunkenheimer, 2006):

- ✓ Metabolizador normal: são pessoas que possuem um determinado gene normal, metabolizando uma enzima funcional. Metabolizam de forma normal todos os fármacos que apenas dependam da atividade enzimática associada e esse gene.

De uma forma geral, são pessoas que respondem normalmente aos medicamentos.

- ✓ Metabolizador intermédio: são pessoas portadoras de um gene alterado, que sintetiza uma enzima pouco eficiente, condicionando o metabolismo de fármacos de 20% a 50%. Geralmente apresentam um defeito num dos alelos que formam o gene e por isso metabolizam determinado fármaco com muita dificuldade. Há um aumento da concentração do medicamento, que não sendo metabolizada corretamente, tem tendência a originar mais RAM.
- ✓ Metabolizadores lentos ou pobres: são pessoas com um gene defeituoso, gerando uma enzima sem atividade metabólica ou com atividade reduzida. Deste modo, o fármaco acumula-se no sangue, causando um elevado nível de toxicidade, independentemente da dose administrada. Neste e no caso anterior, o médico deve prescrever fármacos alternativos, com o mesmo objetivo terapêutico, no entanto, que sigam outra via metabólica ou que sejam metabolizados por outra enzima.
- ✓ Metabolizadores ultrarrápidos: são pessoas com duplicação, triplicação ou multiplicação genética, causando uma atividade enzimática excessiva. Nestes casos, o fármaco é eliminado rapidamente, desaparecendo o efeito terapêutico, sendo necessário um aumento da dose. No entanto, dispara a toxicidade dos metabolitos do produto farmacêutico, levando a mais efeitos secundários. O prescritor deve alterar a dose do fármaco, e em caso de necessidade ou impossibilidade de conseguir o efeito terapêutica desejado, deverá mudar de medicamento e administrar outro equivalente mas metabolizado por uma enzima diferente.

Como consequência do conhecimento adquirido através do HGP, o objetivo principal da ação do fármaco passa a ser a prevenção e não apenas no tratamento da patologia. As aplicações do HGP para farmácia são numerosas e por isso é imperativo que os farmacêuticos se mantenham motivados para o crescente conhecimento sobre a HGP e PG (Amit e Sujit 2002). No estudo realizado por Zachry e Armstrong (2002), os farmacêuticos comunitários consideraram que todos os utentes devem ter acesso ao seu perfil genético ($3,78 \pm 1,05$, variação de 1-5). Além disso, concordaram também, que os prestadores de cuidados de saúde devem ter acesso à informação genética dos pacientes

(3,40 ± 1,11). Os farmacêuticos acreditam que esta informação ia não só aumentar o grau de conhecimento sobre o HGP, mas também aumentar a confiança no aconselhamento ao utente (3,71 ± 0,85) (Sujit e Amit 2003).

10. Proposta de *guideline* com aplicação em farmácia comunitária

Até ao momento, não foi inda concretizada uma *guideline* sobre PG, orientadora para o exercício da atividade farmacêutica em farmácia comunitária. Os testes de PG têm múltiplas aplicabilidades, no entanto dentro do universo da farmácia comunitária, podem efetuar-se essencialmente para despiste e identificação de polimorfismos genéticos clinicamente relevantes para a ação dos fármacos.

Esta análise pressupõe que haja em Portugal, à semelhança do que já é efetuado noutros países, parcerias com laboratórios interessados em investigar e realizar testes de PG. Estes laboratórios deveriam contar com as cooperativas dedicadas à distribuição de produtos farmacêuticos, através do levantamento e análise das amostras recolhidas nas farmácias (quando necessário) e venda de kits de teste.

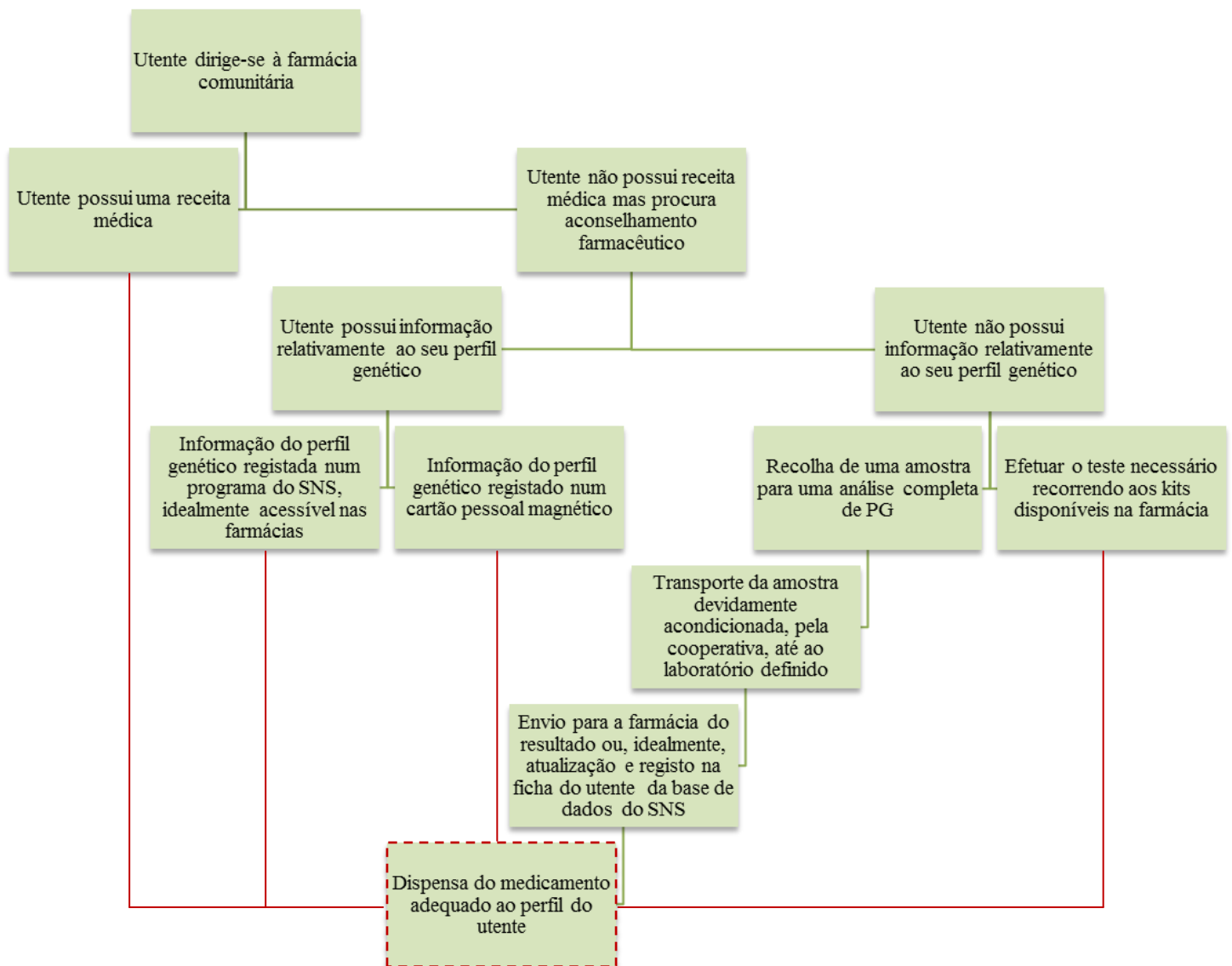


Figura 8: Proposta de *guideline*, que visa uma orientação sobre PG, com aplicação em farmácia comunitária.

V. Conclusão e Perspetivas Futuras

Foi objetivo deste estudo efetuar um questionário para apurar o conhecimento dos farmacêuticos sobre PG e confrontar o resultado com a informação científica disponível sobre o tema.

Atualmente, através da Farmacogenética, que nos permite conhecer o perfil genético das pessoas e a capacidade de assimilar, metabolizar ou eliminar adequadamente os fármacos de maior consumo da nossa sociedade, já existem empresas biomédicas e biotecnológicas que inserem num único cartão individual, a informação genética das pessoa e quais os medicamentos mais adequados para ela nas mais variadas situações patológicas, e seja qual for a idade. Avaliando a necessidade na prática clínica, os testes de farmacogenética disponíveis são escassos, apesar dos avanços feitos. A justificação é avançada por Munir Pirmohamed (2011), que refere como possíveis causas o tamanho inadequado das amostras, a pobre triagem clínica da amostra, os fracos planos de estudo, as estratégias de genotipagem mal instituídas, a avaliação inadequada dos determinantes clínicos e ambientais e a falta de colaboração entre os profissionais de saúde. Devem incorporar também, uma variedade de grupos étnicos, variáveis como a idade, género e peso corporal, *cost effectiveness*, e viabilidade de regimes de dose individualizada.

É possível concluir que nos últimos anos tem havido um grande investimento nos estudos de PG, mas estes devem incluir ainda a farmacodinâmica, as interações medicamentosas, todas as vias metabólicas e a ação enzimática não podem ser esquecidas. São necessários mais estudos replicáveis de forma a minimizar o risco de resultados falso-positivos e é também necessário definir marcadores genéticos que sejam preditivos da ação de determinado fármaco.

Relativamente ao questionário, o número reduzido da amostra foi condicionado devido a limitações de tempo e recursos, de maneira que seria imprudente extrapolar conclusões. Existe portanto, um problema da representatividade, sendo necessário e expectável que sejam realizados mais estudos nesta área. No entanto, o conhecimento e a confiança nos seus conhecimentos, sobre PG, são fracos, principalmente nos

farmacêuticos que terminaram a licenciatura anteriormente ao ano 2000. É necessário introduzir a PG no plano curricular de todas as faculdades de Ciências Farmacêuticas em Portugal, à semelhança de outros países, com atualizações periódicas sob a forma de formações profissionais.

Como conclusão final, a PG apresenta um misto de oportunidade e desafio para os profissionais de saúde, especialmente para os farmacêuticos, devido ao rápido desenvolvimento com importantes avanços científicos. Os farmacêuticos, como especialistas do medicamento, estão numa posição única para alargar as fronteiras da PG, na pesquisa e na prática clínica. Pode ser utilizada não só no tratamento personalizado de determinada patologia mas também para prevenir doenças em indivíduos geneticamente predispostos. Os novos desenvolvimentos e avanços na área da PG poderão levar à necessidade de manipulação de medicamentos por parte dos farmacêuticos comunitários. É possível que o papel do farmacêutico venha a mudar no futuro. Devem ser incentivados à informação, devem estar aptos a interpretar os testes farmacogenéticos e as recomendações científicas, tomar decisões clínicas, e fornecer aconselhamento apropriado aos utentes.

VI. Referências Bibliográficas

Aalto, T. *et al.* (1953). p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. I. Uses, antibacterial and antifungal studies, properties and determination. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 42 (8), pp. 449-457.

Amit, S. e Sujit, S. (2002). The Human Genome Project-Pharmacogenomics: How Will It Affect the Role of Pharmacists?. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 8 (6), pp. 525-526.

Análise do Mercado de Medicamentos, em Ambulatório (2012). *Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, Direção de Avaliação de Económica e Observação do Mercado*.

Bertilsson, L. *et al.* (2002). Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Journal Clin Pharmacol.* 53 (2), pp. 111-122.

Boavida, J. *et al.* (2011) Diabetes: Fatos e números - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Portugal.

Cacabelos, R. *et al.* (2010). Tarjeta Farmacogenética Euro Espes. La Personalización de Tratamiento Farmacológico. *The Euro Espes Journal*, (5), pp. 36-48.

Dai, D. *et al.* (2001). Polymorphisms in human *CYP2C8* decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics*, (11), pp. 597-607.

Daily, E. e Aquilante, C. (2009). Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics*, 10 (9), pp. 1489-1510.

Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho (2010). *Jornal Oficial da União Europeia*.

El-Ibiary, S. *et al.* (2008). Potential roles for pharmacists in pharmacogenetics. *Journal Am Pharm Assoc*, 48 (2), pp. 21-29.

FDA Home Page. [Em linha]. Disponível em www.fda.gov/Drugs. [Consultado em 07/09/2012].

Hill, M. e Hill, A. (2009). *Investigação por Questionário*. Lisboa, Edições Sílabo.

Ieri, I. *et al.* (2009). Genetic polymorphisms of up take (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: Implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, (5), pp. 703-729.

Ingelman-Sunberg, M. (2008). Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *The New England Journal of Medicine*, 358, pp. 637-39.

Iohom, G. *et al.* (2004). Principles of pharmacogenetics - implications for the anaesthetist. *British Journal of Anaesthesia*, 93 (3), pp. 440-50.

Instituto Nacional de Estatística, I.P. (2009). Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006. Lisboa – Portugal.

Johnson, J. (2002). Pharmacogenomics: A Scientific Revolution in Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice. Report of the 2001-2002. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 66 (S), pp. 12S-15S.

Kirchheiner, J. *et al.* (2005). Effect of genetic polymorphisms in cytochrome p450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*, (44), pp. 1209-1225.

Knowler, W. *et al.* (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl Journal Med*, (346), pp. 393-403.

- Klein, T. *et al.* (2009). Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *New Engl Journal Med*, 360 (8), pp. 753-764.
- Klose, T. *et al.* (1999). Gene structure of CYP2C8 and extra hepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol*. 13 (6), pp. 289-95.
- Kristen, B. *et al.* (2011). Assessment of the Pharmacogenomics Educational Needs of Pharmacists. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 75 (3), pp. 1-6.
- Lee, K. *et al.* (2009). Pharmacogenomics: Bridging the gap between science and practice. *Pharmacy Today*, 15 (12), pp. 36-48.
- Lifton, R. P. (1996). Molecular genetics of human blood pressure variation. 272, pp. 676-80.
- Meyer, U.A. (2004). Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Ver*, (5), pp. 669-676.
- Myburgh, R. *et al.* (2012). Cardiovascular pharmacogenetics. *Pharmacology and Therapeutics*, (133), pp. 280-290.
- Pirmohamed, M. (2011). Pharmacogenetics: past, present and Future, *Drug Discovery Today*, 16 (19/20), pp. 852-861.
- Porcelli, S. *et al.* (2011). Pharmacogenetics of antidepressant response. *Journal Psychiatry Neurosc*, 36 (2).
- Ordem do Farmacêuticos Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ordemfarmaceuticos.pt/>>. [Consultado em 04/09/2012].
- Caramona, M. *et al.*, (2011). Prontuário Terapêutico. *INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério da Saúde*.

- Rodrigues, A. *et al.* (2011). Pharmacogenetics of OATP Transporters Reveals That *SLCO1B1* c.388A>G Variant Is Determinant of Increased Atorvastatin Response. *International Journal of Molecular Sciences*, (12), pp. 5815-5827.
- Roskopf, D. e Michel, M. (2008). Pharmacogenomics of G protein-coupled receptor ligands in cardiovascular medicine. *Pharmacol Ver*, 60 (4), pp. 513-535.
- Rudberg, I. *et al.* (2008). Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther*, 83 (2), pp. 322-7.
- Santos, H. *et al.* (2009). *Boas Práticas Farmacêuticas para Farmácia Comunitária*. Lisboa, Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos.
- Silva, A. (2011). *Serviços Farmacêuticos: A perspetiva dos Farmacêuticos Comunitários*. Porto, Faculdade de Economia Universidade do Porto.
- Souza-Costa, M. e Tanus-Santos, D. (2006). Farmacogenética: Princípios, Aplicações e Perspectivas, Farmacogenética Capítulo I, 39 (4), pp. 515-21.
- Steimer, W. *et al.* (2005). Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem*, (51), pp. 376-85.
- Stefano, J. e Watanabe, R. (2010). Pharmacogenetics of Anti-Diabetes Drugs. *Pharmaceuticals*, 3(8), pp. 2610-2646.
- Sujit, S. e Amit, S. (2003). The Human Genome Project: Assessing Confidence in Knowledge and Training Requirements for Community Pharmacists. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 67 (2), pp. 1-10.
- Weber, C. *et al.* (2006). Effects of antidepressants on the brain/ plasma distribution of corticosterone. *Neuropsychopharmacology*, (31), pp. 2443-8.

Thomasa, C. e Moridanib, M. (2010). Interindividual variations in the efficacy and toxicity of vaccines. *Toxicology*, 278, pp. 204-210.

Thuerauf, N. e Lunkenheimer, J. (2006). The impact of the CYP2D6- polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, (93), pp. 256-287.

Trotta, R. *et al.* (2004). Trends in pharmacogenomics of drugs acting on hypertension. *Pharmacological Research*, 49, pp. 351-356.

Uhr, M. *et al.* (2008). Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*, (57), pp. 203-9.

Zachry, W. e Armstrong, E. (2002). Health care professionals' perceptions of the role of pharmacogenomic data. *J Managed Care Pharm*, 8 (4), pp. 278-84.

ANEXOS

Anexo I - Inquérito - Projeto de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

O papel do Farmacêutico na implementação de estudos de Farmacogenética: uma proposta para a Farmácia Comunitária

A realização do seguinte questionário prende-se com a necessidade crescente de respostas na área da Farmacogenética. Agradeço desde já a sua colaboração com a certeza que estará a contribuir para o aperfeiçoamento da intervenção farmacêutica.

Confidencial

1. Qual o ano de conclusão da Licenciatura / Mestrado em Ciências Farmacêuticas? _____

2. Sexo Feminino _____ Sexo Masculino _____

3. Assinale o grupo de fármaco que considera ser responsável por mais reações adversas a medicamentos (RAM)?

Anti hormonas	<input type="checkbox"/> Antibacterianos	<input type="checkbox"/> Antitússicos e expetorantes	<input type="checkbox"/>
Cardiotónicos	<input type="checkbox"/> Antifúngicos	<input type="checkbox"/> Antiácidos e anti-ulcerosos	<input type="checkbox"/>
Antiarrítmicos	<input type="checkbox"/> Antivíricos	<input type="checkbox"/> Anticoagulantes e antitrombóticos	<input type="checkbox"/>
Simpaticomiméticos	<input type="checkbox"/> Antiparasitários	<input type="checkbox"/> Fatores de crescimento estimulantes da hematopoiese	<input type="checkbox"/>
Anti hipertensores	<input type="checkbox"/> Anestésicos	<input type="checkbox"/> Suplementos enzimáticos	<input type="checkbox"/>
Vasodilatadores	<input type="checkbox"/> Corticosteróides	<input type="checkbox"/> Antidiabéticos orais e glucagon	<input type="checkbox"/>
Venotrópicos	<input type="checkbox"/> Relaxantes musculares	<input type="checkbox"/> Analgésicos e antipiréticos	<input type="checkbox"/>
Antidislipidémicos	<input type="checkbox"/> Antimiasténicos	<input type="checkbox"/> Anti-inflamatórios não esteróides	<input type="checkbox"/>
Antianémicos	<input type="checkbox"/> Antiparkinsonianos	<input type="checkbox"/> Antiasmáticos e broncodilatadores	<input type="checkbox"/>
Insulinas	<input type="checkbox"/> Antiepilépticos	<input type="checkbox"/> Suplementos dietéticos orais	<input type="checkbox"/>
Anti-inflamatórios	<input type="checkbox"/> Antieméticos	<input type="checkbox"/> Medicamentos usados em intoxicações	<input type="checkbox"/>
Anti-hemorrágicos	<input type="checkbox"/> Psicofármacos	<input type="checkbox"/> Medicamentos usados na enxaqueca	<input type="checkbox"/>
Antiespasmódicos	<input type="checkbox"/> Hormonas	<input type="checkbox"/> Medicamentos que atuam no fígado e vias biliares	<input type="checkbox"/>
Citotóxicos	<input type="checkbox"/> Anti-histamínicos	<input type="checkbox"/> Medicamentos usados em Dermatologia	<input type="checkbox"/>
Imunomoduladores	<input type="checkbox"/> Vacinas		<input type="checkbox"/>
Anti hemorroidários	<input type="checkbox"/> Inibidores enzimáticos		<input type="checkbox"/>

4. Já notificou alguma RAM para o Sistema Nacional de Farmacovigilância? Sim Não

5. Quantas RAM já notificou para o Sistema Nacional de Farmacovigilância Sim Não

6. Como procedeu após ter identificado uma RAM?

Nunca notifiquei uma RAM	_____
Encaminhou o doente ao médico	_____
Encaminhou o doente à urgência do hospital	_____
Aconselhou o doente a parar de tomar o medicamento	_____
Aconselhou outro medicamento para tratamento da RAM	_____

7. Considera que os medicamentos genéricos provocam mais RAM comparativamente com os medicamentos de referência? Sim ___ Não ___
8. Considera que os MNSRM provocam mais RAM do que os MSRM? Sim ___ Não ___
9. Como classifica a influência dos excipientes no aparecimento das RAM?
Nula ___
Razoável ___
Considerável ___
Muito relevante ___
10. Tem conhecimento de como prever a ocorrência de algumas RAM? Sim ___ Não ___
11. Conhece alguns biomarcadores que funcionem como fator preditivo para RAM? Sim ___ Não ___
12. Tem conhecimento sobre PG? Sim ___ Não ___
13. Teve formação universitária sobre PG? Sim ___ Não ___
14. Como considera a sua formação universitária sobre PG?
Não se aplica ___
Razoável ___
Boa ___
Muito Boa ___
15. Considera necessária uma formação profissional sobre PG? Sim ___ Não ___
16. Tem interesse em frequentar uma formação profissional sobre PG? Sim ___ Não ___
17. Tem conhecimento sobre polimorfismos genéticos? Sim ___ Não ___
18. Considera que os utentes de farmácia comunitária estão informados sobre a existência de polimorfismos genéticos? Sim ___ Não ___
19. Considera a execução de testes de PG viável em farmácia comunitária? Sim ___ Não ___

Atentamente, *Ana Catarina Azevedo*

Anexo II - Biomarcadores PG constantes nas bulas dos medicamentos.

Fármaco	Área Terapêutica	Biomarcador	Informações
Abacavir	Antivirais	HLA-B*5701	Aviso na embalagem, Contraindicações, Alertas e precauções, Informação ao paciente.
Aripiprazol	Psiquiatria	CYP2D6	Farmacologia clínica, Administração e dosagem.
Arsenic Trioxide	Oncologia	PML/RAR α	Aviso na embalagem, Farmacologia clínica, Indicações e uso, Alertas.
Atomoxetina	Psiquiatria	CYP2D6	Dosagem e administração, Alertas e precauções, Interações farmacológicas, Farmacologia clínica
Atorvastatina	Metabolismo e Endocrinologia	Recetor LDL	Indicações de uso, Dosagem e administração, Alertas e precauções, Farmacologia clínica, Estudos clínicos
Azathioprina	Reumatologia	TPMT	Dosagem e administração, Alertas e precauções, Interações farmacológicas, Reações adversas, Farmacologia clínica.
Boceprevir	Antivirais	IL28B	Farmacologia clínica
Brentuximab Vedotin	Oncologia	CD30	Indicações de uso, Descrição, Farmacologia clínica.
Busulfano	Oncologia	Cromossoma Ph	Estudos clínicos
Capecitabina	Oncologia	DPD	Contraindicações, Precauções, Informação ao paciente.
Carbamazepina	Neurologia	HLA-B*1502	Aviso na embalagem, Alertas e precauções.
Carisoprodol	Musculosquelética	CYP2C19	Farmacologia clínica, Utilização em populações específicas.
Carvedilol	Cardiovascular	CYP2D6	Interações farmacológicas, Farmacologia clínica.
Celecoxib	Analgésicos	CYP2C9	Dosagem e administração, Interações farmacológicas, Utilização em populações específicas,

Cetuximab	Oncologia	EGFR	Farmacologia clínica. Indicações e uso, Alertas e precauções, Descrição, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Cetuximab	Oncologia	KRAS	Indicações e uso, Dosagem e administração, Alertas e precauções, Reações adversas, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Cevimelina	Dermatologia e Dentária	CYP2D6	Interações farmacológicas
Clordiazepóxido e Amitriptilina	Psiquiatria	CYP2D6	Precauções
Cloroquina	Anti-infecciosos	G6PD	Precauções
Cisplatina	Oncologia	TPMT	Farmacologia clínica, Alertas e precauções.
Citalopram	Psiquiatria	CYP2C19	Interações farmacológicas, Alertas.
Citalopram	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Clobazam	Neurologia	CYP2C19	Farmacologia clínica, Dosagem e administração, Utilização em populações específicas.
Clomifeno	Sistema reprodutivo e Urologia	Genótipo Rh	Precauções
Clomipramina	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas. Aviso na embalagem, Dosagem e administração, Alertas e precauções, Interações farmacológicas, Farmacologia clínica.
Clopidogr	Cardiovascular	CYP2C19	Interações farmacológicas, Farmacologia clínica.
Clozapina	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas, Farmacologia clínica. Alertas e precauções, Utilização em populações específicas, Farmacologia clínica.
Codeína	Analgésicos	CYP2D6	Utilização em populações específicas, Farmacologia clínica.
Crizotinib	Oncologia	ALK	Indicações e uso, Alertas e precauções, Reações adversas, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Dapsona	Dermatologia e Dentária	G6PD	Indicações e uso, Precauções,

			Reações adversas, Informação ao paciente.
Dasatinib	Oncologia	CromossomaPh	Indicações de uso, Estudos clínicos, Informação ao paciente.
<i>Denileukin Diftitox</i>	Oncologia	CD25	Indicações de uso, Alertas e precauções, Estudos clínicos.
Desipramina	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Dexlansoprazol	Gastroenterologia	CYP2C19	Farmacologia clínica, Interações farmacológicas.
Dexlansoprazol	Gastroenterologia	CYP1A2	Farmacologia clínica.
Dextrometorfano Quinidina	Neurologia	CYP2D6	Farmacologia clínica, Alertas e precauções.
Diazepam	Psiquiatria	CYP2C19	Interações farmacológicas, Farmacologia clínica.
Doxepina	Psiquiatria	CYP2D6	Precauções
Drospirenona e Etinil Estradiol	Sistema reprodutivo	CYP2C19	Precauções, Interações farmacológicas.
Eltrombopag	Hematologia	Fator V Leiden (FV)	Alertas e precauções.
Eltrombopag	Hematologia	Deficiência de antitrombina III (SERPINC1)	Alertas e precauções.
Erlotinib	Oncologia	EGFR	Farmacologia clínica.
Esomeprazol	Gastroenterologia	CYP2C19	Interações farmacológicas, Farmacologia clínica.
Everolimus	Oncologia	HER2/NEU	Indicações e uso, Aviso na embalagem, Reações adversas, Utilizar em populações específicas, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Exemestano	Oncologia	ER &/ PGR	Indicações e uso, Dosagem e administração, Estudos clínicos, Farmacologia clínica.
Fluororaciol	Dermatologia e Dentária	DPD	Contraindicações, Alertas.
Fluoxetina	Psiquiatria	CYP2D6	Alertas, Precauções, Farmacologia clínica.
Fluoxetina e Olanzapina	Psiquiatria	CYP2D6	Interação farmacológica, Farmacologia clínica.
Flurbiprofeno	Reumatologia	CYP2C9	Farmacologia clínica, Utilização em populações específicas.

Fluvoxamina	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Fulvestrante	Oncologia	ER	Indicações e uso, Informação ao paciente.
Galantamina	Neurologia	CYP2D6	Utilização em populações específicas.
Gefitinib	Oncologia	EGFR	Farmacologia clínica.
Iloperidona	Psiquiatria	CYP2D6	Farmacologia clínica, Dosagem e administração, Interações farmacológicas, Utilização em populações específicas, Alertas e precauções.
Imatinib	Oncologia	C-Kit	Indicações e uso, Dosagem e administração, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Imatinib	Oncologia	Cromossoma Ph	Indicações e uso, Dosagem e administração, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Imatinib	Oncologia	PDGFR	Indicações e uso, Dosagem e administração, Estudos clínicos.
Imatinib	Oncologia	FIP1L1-PDGFR α	Indicações e uso, Dosagem e administração, Estudos clínicos.
Imipramina	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Indacaterol	Cardiopneumologia	UGT1A1	Farmacologia clínica.
Irinotecano	Oncologia	UGT1A1	Dosagem e administração, Alertas, Farmacologia clínica.
Isosorbido e Hidralazina	Cardiovascular	NAT1; NAT2	Farmacologia clínica.
Ivacaftor	Cardiopneumologia	CFTR (G551D)	Indicações e uso, Reações adversas, Utilização em populações específicas, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Lapatinib	Oncologia	HER2/NEU	Indicações e uso, Farmacologia clínica, Informação ao paciente.
Lenalidomida	Hematologia	Cromossoma 5q	Aviso na embalagem, Indicações e uso, Estudos clínicos, Informação ao paciente.
Letrozol	Oncologia	ER &/ PGR	Indicações e uso, Reações adversas,

			Estudos clínicos, Farmacologia clínica.
Maraviroc	Antivirais	CCR5	Indicações e uso, Alertas e precauções, Farmacologia clínica, Estudos clínicos, Informação ao paciente.
Mercaptopurina	Oncologia	TPMT	Dosagem e administração, Contraindicações, Precauções, Reações adversas, Farmacologia clínica.
Metoprolol	Cardiovascular	CYP2D6	Precauções, Farmacologia clínica.
Modafinil	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Nefazodona	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Nilotinib	Oncologia	Cromossoma Ph	Indicações e uso, Informação ao paciente.
Nilotinib	Oncologia	UGT1A1	Alertas e precauções, Farmacologia clínica.
Nortriptilina	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Omeprazol	Gastroenterologia	CYP2C19	Dosagem e administração, Alertas e precauções, Interações farmacológicas.
Panitumumab	Oncologia	EGFR	Indicações e uso, Alertas e precauções, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Panitumumab	Oncologia	KRAS	Indicações e uso, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Pantoprazol	Gastroenterologia	CYP2C19	Farmacologia clínica, Interações farmacológicas, Utilização em populações específicas.
Paroxetina	Psiquiatria	CYP2D6	Farmacologia clínica, Interações farmacológicas.
Peginterferão α-2b	Antivirais	IL28B	Farmacologia clínica.
Perfenazina	Psiquiatria	CYP2D6	Farmacologia clínica, Interações farmacológicas.
Pertuzumab	Oncologia	HER2/NEU	Indicações e uso, Alertas e precauções, Reações adversas, Estudos clínicos, Farmacologia clínica.
Phenitoin	Neurologia	HLA-B*1502	Alertas.
Pimozida	Psiquiatria	CYP2D6	Alertas, Precauções, Contraindicações,

Prasugrel	Cardiovascular	CYP2C19	Dosagem e administração. Utilização em populações específicas, Farmacologia clínica, Estudos clínicos.
Pravastatina	Metabolismo e Endocrinologia	APOE2	Estudos clínicos, Utilizar em populações específicas.
Propafenona	Cardiovascular	CYP2D6	Farmacologia clínica.
Propranolol	Cardiovascular	CYP2D6	Precauções, interações farmacológicas, Farmacologia clínica.
Protriptilina	Psiquiatria	CYP2D6	Precauções
Quinidina	cardiologia	CYP2D6	Precauções
Rabeprazol	Gastroenterologia	CYP2C19	Interações farmacológicas, Farmacologia clínica.
Rasburicase	Oncologia	G6PD	Aviso na embalagem, Contraindicações.
Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida	Anti-infecciosos	NAT1 e NAT2	Reações adversas, Farmacologia clínica.
Risperidone⁹⁶	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas, Farmacologia clínica.
Fenilacetato de sódio e Benzoato de sódio	Gastroenterologia	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)	Indicações e uso, Descrição, Farmacologia clínica.
Fenilbutirato de sódio	Gastroenterologia	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)	Indicações e uso, Dosagem e administração, Gestão da nutrição.
Tamoxifeno	Oncologia	ER	Indicações e uso, Precauções, Gestão da nutrição.
Tamoxifeno	Oncologia	Fator V Leiden (FV)	Alertas.
Tamoxifeno	Oncologia	Mutações de protrombina (F2)	Alertas.
Telaprevir	Antivirais	IL28B	Farmacologia clínica.
Terbinafina	Antifungicos	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Tetrabenazina	Neurologia	CYP2D6	Dosagem e administração, Alertas, Farmacologia clínica.
Tioguanina	Oncologia	TPMT	Dosagem e administração, Alertas e precauções.
Tioridazina	Psiquiatria	CYP2D6	Alertas e precauções, Contraindicações.
Ticagrelor	Cardiovascular	CYP2C19	Estudos clínicos

Tolterodina	Sistema reprodutor e Urologia	CYP2D6	Farmacologia clínica, Interações farmacológicas, Alertas e precauções.
Tositumomab	Oncologia	Antigénio CD20	Indicações e uso, Farmacologia clínica.
Tramadol and Acetaminofeno	Analgésicos	CYP2D6	Farmacologia clínica.
Trastuzumab	Oncologia	HER2/NEU	Indicações e uso, Precauções, Farmacologia clínica.
Tretinoína	Dermatologia e Dentária	PML/RAR α	Aviso na embalagem, Dosagem e administração, Precauções.
Trimipramina	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Ácido Valpróico	Psiquiatria	UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL; ARG)	Contraindicações, Precauções, Reações adversas.
Vemurafenib	Oncologia	BRAF	Interações e uso, Alertas e precauções, Farmacologia clínica, Estudos clínicos, Informação ao paciente.
Venlafaxina	Psiquiatria	CYP2D6	Interações farmacológicas.
Voriconazol	Antifúngicos	CYP2C19	Farmacologia clínica, Interações farmacológicas.
varfarina	Hematologia	CYP2C9	Dosagem e administração, Precauções, Farmacologia clínica.
Varfarina	Hematologia	VKORC1	Dosagem e administração, Precauções, Farmacologia clínica.

Fonte: adaptado da *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels*:
<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>