

## Resposta às canetas mediada por genes

Estudo indica possível relação entre maior eficácia dos medicamentos e incidência mais significativa de efeitos adversos, especialmente sintomas gastrointestinais. Segundo a pesquisa, uma das variáveis para isso seria a genética

» PALOMA OLIVETO

Considerados uma revolução no tratamento da obesidade, medicamentos da classe dos agonistas do receptor de GLP-1, como semaglutida e tirzepatida, geralmente resultam em perda de peso significativa, mas, para alguns pacientes, o resultado pode ser limitado. O mesmo ocorre com efeitos colaterais: enquanto muitos toleram náuseas e vômitos, alguns usuários das “canetinhas emagrecedoras” precisam interromper o tratamento pela intensidade desses sintomas. Parte dessa diferença pode ser explicada por fatores genéticos, segundo um artigo publicado na revista *Nature*.

O estudo do Instituto de Pesquisa 23andMe, na Califórnia, analisou dados de 27.885 pessoas que relataram o uso desses medicamentos. Desenvolvidos originalmente para tratar diabetes tipo 2, os agonistas de GLP-1 passaram a ser usados amplamente no controle de peso, porque reduzem o apetite, retardam o esvaziamento gástrico e melhoram a secreção de insulina. No Brasil, os remédios do tipo já representam 4% do mercado farmacêutico, segundo uma pesquisa do Itaú/BBA, e 22% das pessoas que recebem acima de dez salários mínimos já experimentaram alguma das substâncias.

Apesar da eficácia média expressiva — em torno de 10% de perda de peso corporal em estudos clínicos — a resposta varia muito. Enquanto alguns pacientes perdem mais de 25% do peso, outros praticamente não apresentam mudança ou até ganham gordura. Segundo os autores da pesquisa publicada na *Nature*, a variabilidade os motivou a investigar o papel da genética. Para eles, saber que variantes podem influenciar o emagrecimento e os efeitos adversos abre caminho para uma abordagem mais personalizada no tratamento da obesidade, baseada no perfil genético de cada paciente.

### Gastrointestinais

A análise identificou uma variante específica no gene *GLP1R* — que codifica o receptor alvo desses medicamentos — associada a maior perda de peso. Cada cópia dessa versão foi relacionada a uma redução adicional de aproximadamente 0,76 kg. Além disso, os cientistas encontraram mutações no *GLP1R* e no *GIPR* relacionadas a um risco aumentado de efeitos gastrointestinais, especialmente náuseas e vômitos.

“Ao mostrar que variantes nos genes *GLP1R* e *GIPR*, justamente os alvos dessas medicações, estão associadas tanto à eficácia quanto aos efeitos colaterais, como náuseas e vômitos, o estudo traz um ponto extremamente importante”, avalia a médica Fernanda Parra, pós-graduada em endocrinologia e metabologia, que atua em São Paulo. “Isso ajuda a explicar algo que a gente já observa na prática: não é falta de esforço do paciente quando ele não responde bem ou quando tem mais efeitos adversos, é uma questão biológica”, diz. Segundo Parra, no curto prazo, isso ainda não muda a forma

FreePic



Diversos fatores podem explicar as diferenças na perda de peso e na sensibilidade a efeitos colaterais entre usuários

### Três perguntas para

**CAROLINA CASTRO PORTO SILVA JANOVSKY**, MÉDICA ENDOCRINOLOGISTA, PROFESSORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA CLÍNICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) E MEMBRO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM)

#### O que explica as variações na resposta ao GLP-1?

Os fatores mais importantes hoje parecem ser bem práticos: qual hormônio foi escolhido, a dose atingida, o tempo em tratamento e a capacidade de manter o uso, porque perder peso com esses remédios depende muito de conseguir subir a dose e permanecer nela. No estudo, tirzepatida, sexo feminino, maior tempo de uso e dose mais alta se associaram a maior perda de peso; idade mais avançada teve efeito negativo pequeno; e diabetes tipo 2 se associou a menor perda média. Parte da variação também pode refletir adesão, persistência e interrupção precoce, e não apenas “biologia pura”. Os efeitos gastrointestinais entram nessa conta. No artigo, náusea e vômitos se correlacionaram com maior perda de peso; ao mesmo tempo, evidência recente mostra que doses mais altas aumentam o risco de náusea, vômito, diarreia e constipação. Em outras palavras: a tolerabilidade molda a resposta real.

#### As descobertas podem impactar a prática clínica no curto prazo?

No curto prazo, o impacto é mais de estratificação de risco e aconselhamento do que de mudança imediata de prescrição. Os achados do estudo sobre eficácia e efeitos colaterais podem, no futuro, influenciar a escolha da molécula, a velocidade de titulação e a intensidade do monitoramento. Mas eu seria cautelosa em dizer que isso já mudou a rotina. O próprio estudo mostra que o modelo combinado explicou 25% da variação da eficácia, e os modelos para náusea/vômito tiveram desempenho apenas moderado.

#### Quão perto está a medicina de precisão no combate à obesidade?

Estamos mais perto de uma medicina de precisão probabilística do que de uma medicina de precisão “sob medida” capaz de prever com alta confiança, antes do início, quem vai perder muito peso e quem vai passar mal. Já existem modelos com dados clínicos rotineiros que mostram promessa para resposta glicêmica em diabetes tipo 2, mas a utilidade para peso, efeitos adversos e desfechos cardiovasculares ainda é limitada



Arquivo pessoal

ou pouco explorada. A própria revisão publicada pede validação externa, inclusão de semaglutida/tirzepatida nos algoritmos e dados mais robustos para efeitos colaterais e populações diversas. Então, eu diria assim: a medicina de precisão já começou, mas ainda não chegou ao consultório de forma madura para obesidade. Hoje ela serve mais para refinar probabilidade e monitoramento do que para “adivinhar o destino” de cada paciente. (PO)

### ARTEMIS II

## Administrador da Nasa diz que chance de vida alienígena “é alta”

Em meio ao interesse renovado pelo espaço, o chefe da missão Artemis II e administrador da Agência Espacial Norte-Americana, Jared Isaacman, disse em uma entrevista que as chances de a humanidade não estar sozinha no universo são “bastante altas” — e que essa questão orienta, de forma direta, as decisões científicas da Nasa. Nesta semana, o primeiro voo tripulado à Lua em mais de cinco décadas entrou para a história, levando o ser humano para o ponto mais distante da Terra, a 407 mil km do planeta azul.

À emissora CNN, Isaacman destacou que a pesquisa sobre a existência de vida fora da Terra é um dos pilares da atuação da Nasa. “Nosso trabalho é sair e tentar desvendar os segredos do Universo, e a questão se estamos sozinhos permeia todos os

esforços científicos da agência”, garantiu.

Apesar do tom otimista, Isaacman foi cauteloso ao afirmar que nunca foram encontradas evidências diretas de vida extraterrestre. Ainda assim, ele destacou que a vastidão do Universo — estimada em cerca de 2 trilhões de galáxias — torna plausível a descoberta futura de alguma forma de vida fora da Terra.

### Novo capítulo

A missão Artemis II simboliza um novo capítulo da exploração espacial. Lançada em 2 de abril, a cápsula Orion colocou em órbita lunar quatro astronautas — Reid Wiseman, Victor Glover, Christina Koch e Jeremy Hansen —, que também fizeram um sobrevoo em forma de oito pelo

chamado lado oculto da Lua, impossível de se ver da Terra pelo alinhamento do satélite com o planeta.

Embora o foco imediato seja técnico — como a validação dos sistemas de suporte à vida —, a missão também prepara o terreno para etapas mais ambiciosas. Entre elas, o retorno de astronautas à superfície lunar e a construção de infraestrutura permanente no satélite natural da Terra. Além de explorações científicas, a base lunar deverá servir como um “pit-stop” para futuras incursões humanas em outros planetas: Marte é o primeiro na mira da Nasa.

A cápsula Orion deve pousar amanhã na costa de San Diego, nos Estados Unidos, por volta das 21h (horário de Brasília). Hoje, os quatro astronautas farão uma coletiva de imprensa via rádio, do espaço.

Nasa/AFP



Imagem captada durante live da tripulação da Orion Integrity