



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



## ***Farmacogenética dos Agonistas de GLP-1 em Populações Miscigenadas Brasileiras: Polimorfismos Associados a Variabilidade na Resposta Glicêmica, Perda Ponderal e Eventos Adversos***

Jullie Ana Di Paula Matos de Sousa <sup>1</sup>, Vítor Rocha Leitão <sup>2</sup>, João Luis de Sena Figueira <sup>1</sup>, Cecília Mariana Lobo de Araújo <sup>1</sup>, Helena Corradini Rossy <sup>3</sup>, Sophya Amaral Neves Braga <sup>1</sup>, Carolina Soares Chady <sup>1</sup>, Lorena Elza Rêgo Ferreira <sup>1</sup>, Mário Antônio Mendes Libório Filho <sup>1</sup>, Maria Eduarda de Lima Dacier Lobato <sup>1</sup>, Alice Beatriz Lima Farias <sup>1</sup>, Alcilene Monteiro Lima <sup>1</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n2p494-515>

Artigo recebido em 10 de Janeiro e publicado em 10 de Fevereiro de 2026

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

Introdução: Agonistas de GLP-1 são eficazes no diabetes tipo 2 e obesidade, mas apresentam grande variabilidade interindividual em resposta glicêmica, perda ponderal e eventos adversos. Em populações miscigenadas brasileiras, a distribuição de variantes genéticas pode alterar associações farmacogenéticas descritas em populações europeias/asiáticas. Objetivo: Sintetizar evidências farmacogenéticas sobre agonistas de GLP-1 associadas à resposta glicêmica, perda ponderal e eventos adversos, enfatizando aplicabilidade e lacunas em populações brasileiras miscigenadas. Metodologia: Revisão narrativa em PubMed, Scopus, SciELO e LILACS (2010–fevereiro/2026), priorizando ensaios clínicos, estudos farmacogenômicos, revisões sistemáticas e dados brasileiros de genética populacional. Síntese qualitativa temática. Resultados: GLP1R é gene candidato central, com variantes como rs6923761 mostrando associações heterogêneas. Estudos sugerem interação genótipo-tratamento com liraglutida. Variantes em GLP1R e vias como ARRB1 podem modular resposta metabólica e eventos adversos gastrointestinais, mas evidências são limitadas. No Brasil, dados específicos são escassos, sem estudos robustos controlando ancestralidade local. Conclusão: A farmacogenética dos agonistas de GLP-1 é promissora mas insuficiente para decisões clínicas individuais, especialmente em populações miscigenadas. Agenda prioritária requer coortes brasileiras com genotipagem ampla e ajuste por ancestralidade.

**Palavras-chave:** Agonistas do GLP-1; Receptor GLP1R; Farmacogenética; Polimorfismo Genético.

## **Pharmacogenetics of GLP-1 Receptor Agonists in Brazilian Admixed Populations: Polymorphisms Associated with Variability in Glycemic Response, Weight Loss, and Adverse Events**

### **ABSTRACT**

Introduction: GLP-1 receptor agonists are effective in type 2 diabetes and obesity but show significant interindividual variability in glycemic response, weight loss, and adverse events. In Brazilian admixed populations, the distribution of genetic variants may alter pharmacogenetic associations described in European/Asian populations. Objective: To synthesize pharmacogenetic evidence on GLP-1 receptor agonists associated with glycemic response, weight loss, and adverse events, emphasizing applicability and gaps in Brazilian admixed populations. Methodology: Narrative review in PubMed, Scopus, SciELO, and LILACS (2010–February/2026), prioritizing clinical trials, pharmacogenomic studies, systematic reviews, and Brazilian population genetics data. Qualitative thematic synthesis. Results: GLP1R is the central candidate gene, with variants such as rs6923761 showing heterogeneous associations. Studies suggest genotype-treatment interaction with liraglutide. Variants in GLP1R and pathways such as ARRB1 may modulate metabolic response and gastrointestinal adverse events, but evidence is limited. In Brazil, specific data are scarce, without robust studies controlling for local ancestry. Conclusion: Pharmacogenetics of GLP-1 receptor agonists is promising but insufficient for individual clinical decisions, especially in admixed populations. Priority agenda requires Brazilian cohorts with broad genotyping and ancestry adjustment.

**Keywords:** GLP-1 Receptor Agonists; GLP1R Receptor; Pharmacogenetics; Genetic Polymorphism.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ); <sup>2</sup> Universidade Federal do Pará (UFPA); <sup>3</sup> Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA).

**Autor correspondente:** Vítor Rocha Leitão [vitorforge@gmail.com](mailto:vitorforge@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

Agonistas do receptor do GLP 1, abreviados como GLP 1 RA, consolidaram-se como classe terapêutica de alto impacto no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e, mais recentemente, da obesidade, por atuarem simultaneamente em controle glicêmico, saciedade e perda ponderal. Diretrizes contemporâneas enfatizam o papel dessa classe em indivíduos com alto risco cardiovascular, necessidade de perda de peso e comorbidades renais, deslocando a lógica histórica centrada apenas em metas glicêmicas para uma abordagem orientada por benefícios cardiorrenais e ponderais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE FOR DIABETES, 2026).

A relevância epidemiológica do tema é evidente. A carga global de diabetes segue crescente, com grande concentração em países de renda média, e o Brasil integra o grupo de nações com alta prevalência e grande contingente absoluto de pessoas com diabetes, além de tendência persistente de aumento de excesso de peso e obesidade. A 11ª edição do Atlas da Federação Internacional de Diabetes sintetiza estimativas nacionais e regionais e projeta expansão significativa até meados do século, o que reforça a urgência de terapias eficazes e sustentáveis, bem como de estratégias de implementação racional que maximizem benefício e minimizem eventos adversos e desperdício de recursos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2025).

A obesidade, por sua vez, atua como motor metabólico e inflamatório da progressão para diabetes e de suas complicações, elevando a demanda por intervenções farmacológicas de maior eficácia, como demonstrado em ensaios de semaglutida em obesidade, nos quais a perda ponderal média supera a observada com fármacos antiobesidade tradicionais (WILDING et al., 2021).

Apesar de resultados médios robustos, a prática clínica revela heterogeneidade pronunciada. Alguns pacientes alcançam reduções expressivas de hemoglobina glicada e perda de peso clinicamente relevante, enquanto outros exibem resposta modesta, intolerância gastrointestinal importante ou descontinuação precoce. Essa variabilidade tem consequências práticas diretas. Primeiro, influencia a efetividade real em sistemas públicos como o SUS, nos quais custo, acesso e adesão condicionam impacto populacional. Segundo, afeta a segurança, especialmente em pessoas com

fragilidade clínica, uso concomitante de múltiplos fármacos e risco de desidratação ou complicações gastrointestinais. Terceiro, coloca desafios de equidade, pois a incorporação tecnológica pode ampliar disparidades quando benefícios são concentrados em subgrupos e eventos adversos se acumulam em populações menos representadas em estudos (RATHMANN; BONGAERTS, 2021).

Nesse cenário, a farmacogenética, entendida como o estudo de variantes genéticas germinativas associadas à eficácia e segurança de fármacos, surge como ferramenta conceitual para explicar parte da heterogeneidade. O caso dos agonistas de GLP 1 é peculiar em comparação com classes metabolizadas por citocromos hepáticos. Por serem peptídeos, GLP 1 RA não dependem predominantemente de vias clássicas de biotransformação por CYP para sua eliminação; conseqüentemente, marcadores farmacogenéticos tendem a se concentrar no alvo farmacológico, em vias de sinalização e em determinantes fisiológicos do fenótipo clínico, como reserva de célula beta, secreção de insulina, esvaziamento gástrico e circuitos centrais de apetite. Isso desloca a investigação do paradigma farmacocinético para um paradigma farmacodinâmico e de fisiologia integrativa (RATHMANN; BONGAERTS, 2021).

A discussão torna se mais complexa no Brasil. A população brasileira é amplamente miscigenada, com combinação variável de ancestrais europeus, africanos e ameríndios, além de heterogeneidade regional marcada. Essa estrutura genética pode alterar frequências alélicas de variantes candidatas, modificar padrões de desequilíbrio de ligação e, principalmente, introduzir heterogeneidade de ancestralidade local em regiões genômicas específicas, o que afeta tanto a reprodutibilidade de associações quanto o desempenho de modelos poligênicos derivados de outras populações. Estudos genômicos recentes reforçam que o Brasil apresenta mosaico fino de ancestralidade ao longo do genoma e variação regional relevante, o que exige desenho analítico cuidadoso para evitar confundimento por estratificação populacional e para garantir validade externa (NUNES et al., 2025).

Além disso, a farmacogenética de GLP 1 RA está em fase de transição metodológica. A literatura inclui estudos candidatos pequenos, frequentemente com resultados inconsistentes, e estudos farmacogenômicos maiores que combinam bases observacionais e subestudos de ensaios, capazes de gerar hipóteses mais robustas. Um

exemplo é a análise genômica ampla que avaliou resposta glicêmica a GLP 1 RA em grandes conjuntos e identificou sinais relevantes, indicando que a arquitetura genética da resposta é poligênica e envolve vias além do receptor em si, com destaque para componentes de sinalização intracelular (DAWED et al., 2023).

Persistem controvérsias. A primeira é a consistência de associações para variantes em GLP1R, como rs6923761, que em alguns contextos se associam a maior perda de peso e, em outros, a menor responsividade metabólica, sugerindo que o efeito depende do desfecho, do fármaco, do contexto fisiológico e de interações com dieta e comportamento. A segunda é a transposição de sinais farmacogenéticos para algoritmos clínicos: mesmo quando associações são estatisticamente significativas, o tamanho de efeito pode ser insuficiente para orientar decisão individual se não houver ganho discriminativo real sobre preditores clínicos. A terceira é a aplicabilidade em populações miscigenadas, nas quais resultados podem ser inflados por confundimento ou perder poder por heterogeneidade genética não modelada (BOUSABA et al., 2023; MASHAYEKHI et al., 2025).

Este estudo tem como objetivos: sintetizar evidências sobre polimorfismos associados à variabilidade de resposta glicêmica, perda ponderal e eventos adversos aos agonistas de GLP 1; discutir criticamente mecanismos biológicos plausíveis que conectam variantes genéticas a fenótipos clínicos; e identificar lacunas específicas, acionáveis e prioritárias para pesquisa em populações brasileiras miscigenadas, incluindo recomendações de desenho de estudos e de desfechos clinicamente relevantes.

## **METODOLOGIA**

Esta revisão narrativa foi conduzida com a finalidade de integrar criticamente um corpo de literatura heterogêneo, incluindo farmacogenética, farmacogenômica, ensaios clínicos e genética populacional brasileira, para responder a uma pergunta clínica e translacional: quais variantes genéticas se associam à variabilidade de eficácia e segurança de agonistas do receptor de GLP 1 e quais são as implicações e lacunas para populações miscigenadas do Brasil.

Realizou-se busca direcionada nas bases PubMed, Scopus, SciELO e LILACS,

contemplando o período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2026. Foram combinados descritores e palavras chave, em português e inglês, incluindo variações de: “GLP 1 receptor agonist”, “liraglutide”, “semaglutide”, “dulaglutide”, “exenatide”, “pharmacogenetics”, “pharmacogenomics”, “GLP1R”, “ARRB1”, “TCF7L2”, “weight loss”, “HbA1c”, “adverse events”, “nausea”, “gastric emptying”, “Brazil”, “admixed”, “ancestry”. Para ampliar sensibilidade, empregou-se busca por DOI e por citações a partir de revisões recentes e estudos farmacogenômicos maiores.

Priorizou-se literatura primária com ligação direta entre variantes germinativas e desfechos sob agonistas de GLP 1, incluindo ensaios clínicos randomizados com análises genéticas, estudos observacionais com genotipagem e modelos ajustados, e estudos farmacogenômicos com múltiplas coortes. Também foram incluídas revisões sistemáticas e metanálises que sintetizam interações farmacogenéticas de fármacos para perda de peso, bem como revisões conceituais sobre farmacogenética de antidiabéticos contemporâneos. Para contextualização e discussão de aplicabilidade no Brasil, incluíram-se estudos genômicos populacionais brasileiros e recursos de dados genômicos que descrevem estrutura e diversidade genética. Foram considerados trabalhos em inglês e português. Excluíram-se editoriais sem dados originais, estudos exclusivamente pré-clínicos sem ponte translacional clara e relatos isolados de caso para inferência farmacogenética, exceto quando ajudaram a delimitar hipóteses de mecanismo para eventos adversos raros.

A seleção ocorreu por leitura de títulos e resumos, seguida de leitura integral de trabalhos centrais. A extração foi temática e qualitativa, estruturada em três macrodesfechos de interesse: resposta glicêmica, perda ponderal e eventos adversos, com subtemas por mecanismo e por qualidade metodológica. Para cada associação genética, registrou-se: variante, gene, tipo de fármaco, população, desenho, tamanho amostral, desfecho e direção do efeito, com ênfase em consistência e plausibilidade biológica. A qualidade foi discutida de forma narrativa, considerando risco de viés por pequeno n, ausência de correção para múltiplos testes, falta de ajuste por ancestralidade, heterogeneidade de desfechos e possibilidade de “winner’s curse” em achados iniciais.

Por se tratar de revisão narrativa, não houve protocolo sistemático pré

registrado nem aplicação formal padronizada de ferramentas de risco de viés, o que pode introduzir viés de seleção e de ênfase. A estratégia buscou mitigar esse risco por transparência, priorização de estudos maiores e triangulação entre evidências, mas não elimina subjetividade interpretativa. Além disso, a disponibilidade de dados específicos do Brasil é limitada, o que impõe dependência de extrapolação e aumenta incerteza quanto à generalização.

## RESULTADOS

### **Fundamentação farmacológica e fisiologia da resposta, por que a variabilidade é esperada**

Os agonistas de GLP 1 mimetizam ou prolongam a ação do GLP 1 endógeno no receptor GLP 1R, um receptor acoplado à proteína G expresso em células beta pancreáticas e em múltiplos sítios do eixo intestino cérebro. A ativação do receptor promove secreção de insulina dependente de glicose, inibição de glucagon, atraso do esvaziamento gástrico e modulação central de apetite. Esses componentes contribuem em proporções variáveis para o fenótipo final, o que já antecipa heterogeneidade interindividual: pessoas com maior reserva de célula beta podem apresentar maior resposta glicêmica, enquanto pessoas com maior sensibilidade central ao sinal de saciedade podem apresentar maior perda ponderal. Em paralelo, o atraso do esvaziamento gástrico e a ativação de vias centrais e vagais associam se a náusea e vômito, efeitos que variam marcadamente entre indivíduos (WILDING et al., 2021).

A classe é heterogênea. Compostos diferem em estrutura (análogos de GLP 1 humano versus derivados de exendina), meia vida, afinidade pelo receptor, penetração tecidual e padrões de internalização do receptor. Essa diversidade importa para farmacogenética, porque variantes podem modular etapas específicas, como ligação, sinalização por cAMP, recrutamento de beta arrestina e internalização, potencialmente gerando “assinaturas” distintas por fármaco. A consequência prática é que um polimorfismo pode associar se a maior perda de peso com um GLP 1 RA e não com outro, ou ainda afetar tolerabilidade de maneira dissociada da resposta glicêmica (WILDING et al., 2021).

Do ponto de vista clínico, ensaios em obesidade demonstraram magnitude de

perda ponderal sustentada com semaglutida 2,4 mg semanal associada a mudanças de estilo de vida, estabelecendo o patamar contemporâneo de eficácia para intervenções não cirúrgicas (WILDING et al., 2021). Embora esses ensaios não tenham sido desenhados primariamente para farmacogenética, eles definem fenótipos de interesse e reforçam a importância de modelos preditivos, dado o custo, a duração do tratamento e o risco de descontinuação por eventos adversos.

### **Polimorfismos e variabilidade na resposta glicêmica, do gene candidato ao genoma**

A literatura candidata concentra-se em GLP1R. A variante missense rs6923761, frequentemente descrita como Gly168Ser, é a mais estudada. Em termos conceituais, uma variante no receptor pode alterar afinidade de ligação, eficiência de acoplamento à proteína G e recrutamento de beta arrestina, afetando tanto eficácia metabólica quanto sintomas gastrointestinais. Contudo, os resultados não são uniformes, sugerindo dependência do contexto (DAWED et al., 2023).

Evidência farmacogenômica em larga escala: Um marco relevante foi a análise farmacogenômica que combinou dados observacionais e ensaios randomizados, identificando loci associados à redução de HbA1c sob GLP 1 RA e destacando papel de vias de sinalização e regulação do receptor. Esse trabalho reforça duas inferências críticas para a prática e para pesquisa no Brasil. Primeira, a resposta glicêmica é poligênica e não se reduz a um único marcador. Segunda, vias relacionadas a beta arrestina e tráfego do receptor emergem como candidatas, conectando farmacogenética ao conceito de sinalização enviesada, no qual diferentes ligantes favorecem rotas intracelulares distintas (DAWED et al., 2023).

A identificação de associação envolvendo ARRB1 é plausível porque beta arrestina 1 participa de dessensibilização, internalização e sinalização alternativa do GLP1R. A partir de uma perspectiva translacional, isso sugere que a variabilidade pode residir menos em “quantidade” de receptor e mais em “qualidade” de transdução do sinal. Para o desenho de estudos brasileiros, essa hipótese justifica genotipagem mais ampla do que apenas GLP1R e favorece abordagens de painéis que incluam genes de sinalização e tráfego (WILDING et al., 2021).

Em paralelo ao alvo, genes que influenciam secreção de insulina e reserva de célula beta, como TCF7L2, podem modular resposta glicêmica, não por alterar a

farmacodinâmica do agonista diretamente, mas por determinar o teto biológico da resposta. Esse mecanismo é especialmente relevante quando se considera que a mesma dose pode gerar respostas distintas em indivíduos com fenótipo de falência beta celular mais avançado. Assim, mesmo que um marcador genético seja estatisticamente associado, o ganho clínico depende de integração com variáveis como duração do diabetes, HbA1c basal e uso de insulina (DAWED et al., 2023).

O principal problema é que estudos que testem tais hipóteses em coortes brasileiras são raros, e muitos não controlam adequadamente ancestralidade ou heterogeneidade regional. Consequentemente, não é possível afirmar, com base na literatura atual, se o desempenho preditivo de marcadores como rs6923761 ou variantes em *ARRB1* se mantém no Brasil, nem se a magnitude de efeito é clinicamente útil (DAWED et al., 2023).

### **Polimorfismos e perda ponderal, um fenótipo composto por vias centrais e gastrointestinais**

A perda de peso sob GLP 1 RA resulta de combinação de redução de ingestão calórica, alterações de preferência alimentar, desaceleração de esvaziamento gástrico e, em menor grau, efeitos em gasto energético. Isso torna o fenótipo altamente integrado a comportamento, ambiente alimentar e adesão, e por isso tende a ser mais ruidoso do que HbA1c em termos de variância residual. O resultado esperado é que associações genéticas terão tamanhos de efeito menores e maior instabilidade entre estudos (BOUSABA et al., 2023).

Revisão sistemática e metanálise sobre interações farmacogenéticas com medicamentos para perda de peso, incluindo GLP 1 RA, encontrou variantes em *GLP1R* e *TCF7L2* associadas à perda de peso em pelo menos um estudo, mas sem efeito consistente na metanálise, refletindo heterogeneidade de desenhos, desfechos e amostras pequenas (BOUSABA et al., 2023). Isso sugere que o campo ainda está na fase de identificação de sinais e que a translação para decisão clínica exigirá modelos multivariados e replicação em coortes grandes.

Um estudo em indivíduos com obesidade e pré diabetes comparando liraglutida, sitagliptina e dieta hipocalórica avaliou rs6923761 e observou efeitos dependentes de genótipo sobre perda ponderal com liraglutida, além de alterações

em marcadores metabólicos e inflamatórios. O achado é relevante por três motivos. Primeiro, sugere que a mesma variante pode associar-se a maior perda de peso, mas a mudanças heterogêneas em parâmetros de insulina e resistência. Segundo, sugere pleiotropia, isto é, o genótipo pode modular múltiplas dimensões da resposta. Terceiro, demonstra a importância de fenótipos intermediários para compreender mecanismos, em vez de limitar-se a peso e HbA1c (MASHAYEKHI et al., 2025).

Farmacogenômica da perda de peso com GLP 1 RA: Evidência recente em escala genômica examinou variantes associadas à resposta glicêmica e à perda de peso sob GLP 1 RA, reforçando que a arquitetura genética é dispersa e que loci associados podem diferir entre desfechos. Essa dissociação é crucial. Um marcador útil clinicamente teria de ajudar a prever um balanço risco benefício, e não apenas um único eixo de eficácia. O estudo em *Nature Medicine* destaca essa direção e sugere que modelos futuros devem integrar desfechos múltiplos e trajetórias temporais, em vez de medidas pontuais (GERMAN et al., 2025).

A perda ponderal é fortemente modulada por fatores ambientais e sociais. Em populações brasileiras miscigenadas, a variância explicada por genética isolada tende a ser ainda menor quando o ambiente alimentar, estresse, sono e atividade física variam amplamente. Isso significa que a farmacogenética, para ser útil, precisará ser incorporada a modelos que incluam determinantes sociais e comportamentais, bem como ajustes por ancestralidade e por contexto regional.

### **Polimorfismos e eventos adversos, foco em trato gastrointestinal e mecanismos fisiológicos**

Eventos adversos gastrointestinais, principalmente náusea, vômito, diarreia, constipação e dispepsia, são os determinantes mais frequentes de não adesão e descontinuação. A hipótese farmacogenética central é que variantes que amplificam o atraso do esvaziamento gástrico ou a ativação de circuitos centrais de aversão podem aumentar sintomas, e que variantes que alteram sinalização e internalização do receptor podem modificar tolerabilidade independentemente de eficácia (CHEDID et al., 2018).

Evidência em humanos sugere que variantes em GLP1R podem influenciar o efeito de GLP 1 RA sobre esvaziamento gástrico e respostas motoras, oferecendo

mecanismo plausível para variabilidade de náusea e plenitude pós prandial (CHEDID et al., 2018). Do ponto de vista de desenho, esse tipo de estudo é valioso porque mede um fenótipo intermediário mais proximal do mecanismo do que relatos subjetivos de náusea, embora a generalização para diferentes fármacos, doses e populações ainda seja limitada (REHFELD et al., 2018).

Trabalhos que exploram interações com colecistoquinina e outros peptídeos de saciedade sugerem que GLP 1 RA modulam redes de sinalização intestinal, e que variações individuais nesses eixos podem influenciar tanto eficácia quanto tolerabilidade (REHFELD et al., 2018). Entretanto, a ponte direta para marcadores genéticos específicos ainda é incipiente, e muitas inferências permanecem mecanísticas sem validação genética robusta.

Para desfechos raros, como obstrução intestinal e íleo, a evidência é controversa. Em estudo observacional de grande base, comparando usuários de incretínicos com outras classes, foi observada associação entre GLP 1 RA e maior risco de obstrução intestinal, com variação temporal do risco e incerteza sobre causalidade residual por confundimento (FAILLIE et al., 2022). Em contraste, outros desenhos e populações mostram magnitudes diferentes, e a comparabilidade é dificultada por vieses de detecção, indicação e codificação diagnóstica. No estado atual, não há base sólida para atribuir esses eventos a marcadores farmacogenéticos específicos; a prioridade é estabelecer fenotipagem clínica rigorosa e mecanismos fisiopatológicos antes de propor triagem genética.

Mesmo sem biomarcadores genéticos validados, a literatura sugere ações práticas com potencial de reduzir descontinuação: titulação lenta, aconselhamento alimentar, identificação de indivíduos com sintomas gastrointestinais prévios e revisão de comedicações que ampliem náusea ou constipação. Para pesquisa, a mensagem é que eventos adversos devem ser modelados como desfechos centrais, e não como “ruído”, pois podem mediar eficácia real por aderência.

### **Evidência em populações brasileiras miscigenadas e implicações translacionais**

A literatura brasileira sobre farmacogenética de GLP 1 RA é escassa, o que contrasta com a magnitude da carga de diabetes e obesidade no país. Um estudo brasileiro avaliou polimorfismo em TCF7L2 e resposta à exenatida em pessoas com

diabetes tipo 2, sugerindo potencial interação genótipo tratamento (FERREIRA et al., 2019). Embora seja uma contribuição relevante por ser realizado no contexto nacional, limitações típicas incluem tamanho amostral, necessidade de replicação e, frequentemente, ausência de modelagem explícita de ancestralidade genômica, o que é crítico no Brasil.

Do ponto de vista de genética populacional, o Brasil dispõe de recursos crescentes de dados genômicos e de trabalhos que descrevem diversidade e estrutura, incluindo bases que permitem avaliar frequências alélicas de variantes farmacogenéticas e apoiar desenho de estudos. Recursos como painéis e bancos genômicos ajudam a evitar extrapolações ingênuas e fornecem estimativas de base para cálculo de poder e seleção de variantes relevantes (ROCHA et al., 2020; BERTHOLIM NASCIBEN et al., 2023). A mensagem pragmática é que qualquer estudo farmacogenético brasileiro deve incorporar ajuste por componentes principais de ancestralidade e, idealmente, usar inferência de ancestralidade local em regiões candidatas, especialmente quando variantes estão em desequilíbrio de ligação diferente entre ancestrais.

A partir das evidências, propõe-se conceitualmente uma arquitetura em três camadas para explicar variabilidade, útil para orientar estudos no país. Camada 1, alvo e transdução, inclui GLP1R e genes de sinalização e tráfego, como *ARRB1*, que modulam resposta farmacodinâmica primária. Camada 2, capacidade metabólica do hospedeiro, inclui genes e fenótipos que determinam reserva de célula beta e resistência à insulina, como *TCF7L2*, influenciando o teto de resposta glicêmica. Camada 3, fenótipo comportamental e gastrointestinal, inclui determinantes fisiológicos do apetite, saciedade e motilidade, potencialmente modulados por variantes e por ambiente. Em populações miscigenadas, essas camadas interagem com ancestralidade local e com contexto ambiental, de modo que modelos preditivos devem ser ancestralmente sensíveis e multicomponentes, e não monogênicos.

**QUADRO 1.** Síntese dos principais achados, nível de evidência e lacunas.

<b>Aspecto ou domínio</b>	<b>Principais achados</b>	<b>Nível de evidência ou consenso</b>	<b>Lacunas identificadas</b>
GLP1R como gene candidato	Variantes missense, especialmente rs6923761, associam se a variabilidade de resposta e fenótipos intermediários, com direção heterogênea entre estudos e desfechos	Moderado para associação, baixo para utilidade clínica	Replicação em coortes grandes, padronização de desfechos e ajuste por ancestralidade, sobretudo no Brasil
Sinalização e tráfego do receptor	Estudos farmacogenômicos apontam vias de beta arrestina e sinalização intracelular, com destaque para ARRB1, como moduladores de resposta glicêmica	Moderado para hipótese mecanística, emergente para validação	Validação funcional, replicação em populações não europeias, integração com fenótipo de tolerabilidade
Genes de reserva beta celular	Polimorfismos como em TCF7L2 podem modular resposta por influenciar capacidade secretória e resistência, interagindo com a farmacodinâmica do GLP 1 RA	Baixo a moderado, dependente do estudo	Modelos que separem efeito do fármaco de progressão da doença e controle de confundimento clínico
Perda ponderal	Evidências apontam associações pontuais com GLP1R e TCF7L2, mas metanálises mostram ausência de efeito consistente, sugerindo arquitetura poligênica e forte modulação ambiental	Baixo para marcador único, moderado para abordagem poligênica	Estudos com trajetórias longitudinais, integração com dados comportamentais e ambientes obesogênicos brasileiros
Eventos adversos gastrointestinais	Variantes em GLP1R podem influenciar esvaziamento gástrico e sintomas, mas a evidência é limitada e heterogênea	Baixo	Fenotipagem objetiva, estudos de tolerabilidade como desfecho primário, avaliação de descontinuação
Populações brasileiras miscigenadas	Poucos estudos farmacogenéticos específicos; ausência de padrão de ajuste por ancestralidade e de replicação multicêntrica	Muito baixo	Coortes nacionais com genotipagem ampla, inferência de ancestralidade local, consórcios multicêntricos e dados do SUS

**Fonte:** autores, 2026.

## DISCUSSÃO

A síntese evidencia um campo em amadurecimento, com clara plausibilidade biológica e sinais empíricos crescentes, mas ainda distante de implementação clínica rotineira, especialmente em populações brasileiras miscigenadas. Três conclusões críticas emergem quando se integra a literatura.

Primeiro, a farmacogenética de GLP 1 RA tende a ser predominantemente farmacodinâmica. Isso a distingue de áreas clássicas da farmacogenética baseada em metabolismo por CYP. Aqui, o alvo, GLP1R, e a maquinaria de sinalização, incluindo beta arrestina, aparecem como determinantes plausíveis e empiricamente suportados por estudos de diferentes desenhos. A análise farmacogenômica em larga escala fornece suporte mais robusto do que estudos candidatos isolados e sugere que a resposta glicêmica, ao menos, é influenciada por múltiplas variantes e vias (DAWED et al., 2023). Esse ponto orienta um caminho metodológico: o Brasil deve evitar repetir o ciclo de estudos pequenos e fragmentados e, em vez disso, estruturar consórcios com poder adequado e genotipagem ampla, preferencialmente com imputação de alta qualidade e controle rigoroso de ancestralidade.

Segundo, a perda de peso deve ser tratada como fenótipo composto e fortemente contextual. A ausência de efeito consistente para variantes específicas em metanálise, apesar de sinais positivos em estudos individuais, sugere que a variância explicada por um único polimorfismo é pequena e que diferenças de desenho influenciam resultados (BOUSABA et al., 2023). Em termos clínicos, isso implica que um teste genético isolado dificilmente terá valor preditivo suficiente para decidir iniciar ou não um GLP 1 RA para perda ponderal. A alternativa mais promissora é a modelagem integrada, que combine genética poligênica, fenótipos clínicos basais, fatores comportamentais e variáveis de ambiente, com validação externa. Em populações brasileiras miscigenadas, a necessidade de validação externa é ainda maior, pois modelos derivados de europeus podem degradar performance por diferenças de frequência e de desequilíbrio de ligação, além de capturar marcadores de ancestralidade como falsos preditores.

Terceiro, tolerabilidade e eventos adversos precisam migrar do papel de “efeito colateral” para o papel de desfecho central na farmacogenética. A efetividade real depende de manutenção terapêutica, e eventos gastrointestinais são o principal motivo de descontinuação. A literatura sugere conexões plausíveis entre variantes em GLP1R, efeitos em motilidade gástrica e sintomas (CHEDID et al., 2018), mas a evidência ainda é insuficiente para qualquer estratificação baseada em genótipo. Para eventos adversos graves, como obstrução intestinal, o campo está em estágio ainda mais inicial. Estudos observacionais sugerem associação com incretínicos, mas o grau de causalidade e a generalização são controversos (FAILLIE et al., 2022). Nesse contexto, antes de buscar biomarcadores genéticos, o Brasil precisa de vigilância clínica e epidemiológica bem desenhada, com definição operacional clara de casos, controle de confundimento por indicação e análise de risco por tempo de exposição.

Revisões conceituais de farmacogenética de novos antidiabéticos já apontavam, no início da década, a carência de marcadores implementáveis para GLP 1 RA e a necessidade de desenhos maiores e replicação (RATHMANN; BONGAERTS, 2021). A evolução recente adiciona duas camadas. A primeira é a emergência de estudos farmacogenômicos em larga escala que apontam vias específicas, elevando a qualidade da evidência para geração de hipóteses. A segunda é a integração do tema com diversidade genética e equidade, especialmente relevante para países miscigenados como o Brasil, onde a ausência de dados locais pode perpetuar assimetrias de acesso e de benefício.

No curto prazo, a melhor aplicação do conhecimento farmacogenético é negativa, isto é, reforçar que ainda não há base para testar rotineiramente variantes como GLP1R rs6923761 para decidir prescrição. A decisão deve permanecer ancorada em indicações clínicas, risco cardiovascular e renal, perfil de peso, preferências do paciente, acesso e capacidade de titulação com manejo de sintomas. No médio prazo, gestores e pesquisadores podem usar a síntese para priorizar investimentos em pesquisa aplicada que reduzam incerteza e aumentem eficiência de alocação. Em termos de educação médica, a revisão sugere que profissionais devem compreender a variabilidade como fenômeno biologicamente esperado, evitando rotular não respondedores como “falta de adesão” sem avaliação estruturada de tolerabilidade, dose, tempo e comorbidades.

A lacuna mais importante é a ausência de coortes brasileiras grandes, com genotipagem e dados clínicos longitudinalmente padronizados sob GLP 1 RA, incluindo fenótipo de adesão e eventos adversos. A seguir, propõem-se direções prioritárias:

- Ensaio pragmático e coortes no SUS: Estudos multicêntricos com coleta de HbA1c, peso, circunferência, dose, tempo de titulação e descontinuação, vinculados a genotipagem ampla. O desenho deve incluir ajuste por componentes principais de ancestralidade e, quando possível, inferência de ancestralidade local em regiões candidatas, para evitar confundimento e para identificar efeitos específicos por ancestralidade.
- Fenotipagem de tolerabilidade como desfecho primário: Estudos que tratem sintomas gastrointestinais e descontinuação como desfechos principais, com medidas objetivas, por exemplo escalas padronizadas de náusea, consumo calórico e marcadores de esvaziamento gástrico em subamostras. A hipótese a ser testada é se variantes em GLP1R e genes de sinalização predizem risco de intolerância de forma independente de dose e de características clínicas.
- Integração de farmacogenômica e modelos clínicos: Desenvolvimento de modelos preditivos que combinem genética poligênica, variáveis clínicas basais e determinantes comportamentais. O objetivo não deve ser “prever resposta” de forma genérica, mas otimizar decisão sequencial, por exemplo, identificar precocemente não respondedores prováveis após 12 a 16 semanas e orientar troca terapêutica.
- Comparação entre fármacos da classe: estudos comparativos que avaliem se marcadores genéticos têm efeitos específicos por molécula, dado que diferenças de estrutura e sinalização podem gerar perfis farmacogenéticos distintos. Esse ponto é crucial para evitar generalizações indevidas e para maximizar utilidade prática, pois a decisão clínica frequentemente envolve escolher entre opções da mesma classe.

Por ser narrativa, a síntese pode ter viés de seleção e não inclui metanálise própria. A heterogeneidade de desfechos e de métodos limita comparações diretas e impede estimativa padronizada de tamanho de efeito. Além disso, a escassez de estudos brasileiros impõe dependência de evidências externas, com incerteza

ampliada sobre aplicabilidade em populações miscigenadas e sobre impacto de ancestralidade local.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A farmacogenética dos agonistas de GLP-1 oferece um arcabouço plausível para explicar parte da variabilidade clínica em resposta glicêmica, perda ponderal e tolerabilidade, mas a literatura atual ainda não sustenta o uso de genotipagem para guiar prescrição individual, particularmente no Brasil, onde a miscigenação e a heterogeneidade regional exigem validação local. As principais contribuições desta revisão, em resposta aos objetivos propostos, podem ser sintetizadas em cinco pontos centrais que delineiam tanto os avanços quanto as limitações do campo.

A evidência mais consistente aponta o GLP1R como gene candidato central, com variantes como rs6923761 associadas a desfechos metabólicos e fisiológicos. Contudo, a direção e magnitude dessas associações mostram-se dependentes do fenótipo estudado e do contexto terapêutico específico, o que inviabiliza uma aplicação clínica simples e direta. Essa heterogeneidade nos achados sugere que o efeito de polimorfismos isolados não pode ser extrapolado universalmente, requerendo cautela na interpretação de resultados obtidos em diferentes populações e cenários clínicos.

Estudos farmacogenômicos de maior escala têm deslocado o foco de um único gene para uma arquitetura poligênica mais complexa, identificando vias de sinalização e tráfego do receptor, incluindo *ARRB1*, como candidatas relevantes. Essas abordagens fornecem hipóteses mecanísticas mais robustas do que estudos pequenos de gene candidato, ampliando a compreensão sobre os mecanismos moleculares subjacentes à variabilidade de resposta. Tal mudança de paradigma aponta para a necessidade de modelos preditivos que integrem múltiplos marcadores genéticos em vez de dependerem de variantes isoladas.

Para perda ponderal, a evidência acumulada sugere que marcadores genéticos isolados apresentam baixa utilidade preditiva na prática clínica. O caminho mais promissor envolve modelos integrados que combinem dados genéticos, clínicos e ambientais, com validação obrigatória em populações miscigenadas como a brasileira.



A construção desses modelos multifatoriais representa um desafio metodológico considerável, mas é essencial para capturar a complexidade da resposta ponderal aos agonistas de GLP-1.

Quanto aos eventos adversos, especialmente gastrointestinais, há sinais preliminares de que variantes em GLP1R podem modular efeitos sobre motilidade e sintomas associados. Entretanto, a evidência permanece insuficiente para conclusões definitivas, e desfechos adversos graves permanecem controversos, sem base farmacogenética estabelecida que justifique intervenções clínicas baseadas em genótipo. A escassez de estudos prospectivos adequadamente desenhados para avaliar essas associações limita consideravelmente o avanço nesta área.

No contexto brasileiro, a lacuna principal é de natureza estrutural. Faltam coortes e ensaios pragmáticos com poder estatístico adequado, genotipagem ampla e, crucialmente, ajuste por ancestralidade genética local. A prioridade imediata consiste em construir infraestrutura de pesquisa translacional que permita testar, replicar e calibrar associações em populações miscigenadas, reduzindo incerteza científica e promovendo equidade no acesso a terapias de alto impacto. Sem esse investimento em pesquisa localmente relevante, o risco é perpetuar inequidades ao aplicar modelos desenvolvidos em populações geneticamente distintas, potencialmente comprometendo tanto a eficácia quanto a segurança do uso personalizado desses medicamentos no Brasil.

Como perspectiva futura, a convergência entre dados genômicos brasileiros, ensaios pragmáticos e modelagem preditiva multivariada pode transformar sinais farmacogenéticos em ferramentas clínicas úteis, desde que a validação seja realizada no contexto real do país e que os desfechos incluam, de forma central, eficácia, tolerabilidade e persistência terapêutica

## REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE FOR DIABETES. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes 2026. *Diabetes Care*, v. 49, n. Supplement\_1, p. S183-S215, jan. 2026. DOI:



<https://doi.org/10.2337/dc26-S009>

BERTHOLIM NASCIBEN, Aline et al. Pharmacogenomics for admixed populations: a Brazilian perspective. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1178715, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1178715>

BOUSABA, Joelle; VOSOUGHI, Kia; DILMAGHANI, Saam; PROKOP, Larry J.; CAMILLERI, Michael. Pharmacogenetic interactions of medications administered for weight loss in adults: a systematic review and meta analysis. *Pharmacogenomics*, v. 24, n. 5, p. 283-295, abr. 2023. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs-2022-0192>

CHEIDID, Victor et al. A GLP 1 receptor polymorphism affects gastric emptying response to liraglutide and exenatide. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 30, n. 5, p. e13313, maio 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.13313>

DAWED, Adem Y. et al. Pharmacogenomics of GLP 1 receptor agonists: a genome wide analysis of observational data and large randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 11, n. 1, p. 33-41, jan. 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00340-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00340-0)

EGHBALI, Mohammad et al. Pharmacogenetics Study in Iranian People with Type 2 Diabetes: Liraglutide Response and GLP1R Variants. *Advances in Therapy*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02761-1>

ESCHER, René et al. A new approach for assessing local ancestry and admixture dynamics in complex populations. *Scientific Reports*, v. 12, p. 25521, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25521-7>

FAILLIE, Jean Louis et al. Incretin Based Drugs and Risk of Intestinal Obstruction Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2430>

FERREIRA, Mariana C. et al. Association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with exenatide response in Brazilian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, v. 11, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0401-6>

GERMAN, Christopher A. et al. Genetic factors associated with glycemic and weight loss responses to GLP 1 receptor agonists. *Nature Medicine*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03645-3>



GERSTEIN, Hertz C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND). *The Lancet*, v. 394, n. 10193, p. 121-130, jul. 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas 11th Edition 2025*. Bruxelas: IDF, 2025. Disponível em: [https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF\\_Atlas\\_11th\\_Edition\\_2025.pdf](https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf). Acesso em: 03 fev. 2026.

JENSTERLE, Mojca et al. Short term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss and improvement of endocrine and metabolic parameters in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1866-1>

KLEN, Jan et al. The GLP 1 Receptor Agonists: Current Evidence and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 7, p. 3451, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073451>

KRISTENSEN, Søren Lund et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 7, n. 10, p. 776-785, out. 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)

MARSO, Steven P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (LEADER). *The New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 4, p. 311-322, jul. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>

MARSO, Steven P. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6). *The New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 19, p. 1834-1844, nov. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>

MASELLI, Daniel B. et al. GLP1R and TCF7L2 Genotypes Associate With the Effects of Liraglutide on Gastrointestinal Function and Weight Loss. *Obesity*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.23481>

MASHAYEKHI, Mona et al. Effects of a GLP 1 receptor polymorphism on responses to liraglutide. *Journal of Endocrinology*, v. 267, n. 1, p. e250174, out. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-25-0174>



MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Vigitel Brasil 2006-2024: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2006\\_2024.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2006_2024.pdf). Acesso em: 03 fev. 2026.

NUNES, Kátia et al. The genomic mosaic of Brazil. *Science*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.adl3564>

RATHMANN, Wolfgang; BONGAERTS, Brenda. Pharmacogenetics of novel glucose lowering drugs. *Diabetologia*, v. 64, n. 6, p. 1201-1212, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05402-w>

REHFELD, Jens F. et al. GLP 1 receptor agonism suppresses cholecystokinin secretion and affects satiety related physiology in humans. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1509948>

ROCHA, Carolina S. et al. The Brazilian Initiative on Precision Medicine, BIPMed: resources and workflows for genomic data analysis and interpretation. *npj Genomic Medicine*, v. 5, p. 49, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00149-6>

SUAREZ KURTZ, Guilherme. Pharmacogenomics in Brazil: challenges and opportunities. *Pharmacogenomics*, v. 15, n. 9, p. 1239-1245, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.13.238>

UEDA, Peter et al. Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Intestinal Obstruction or Ileus: a population based study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.034>

WILDING, John P. H. et al. Once Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 11, p. 989-1002, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>

YU, Ming et al. Pharmacogenetic association of GLP1R variants with exenatide response in type 2 diabetes. *Pharmacogenomics*, v. 20, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0159>

ZHENG, Zhichao et al. A comprehensive review of GLP 1 receptor biology and therapeutic targeting. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>.