



Iniciativas Educacionais

Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (IE/SBFTE)

RECURSO EDUCACIONAL REPRODUZÍVEL

1. IDENTIFICAÇÃO

Título da atividade: GDF15 no banco dos réus: tratar biomarcador é o mesmo que tratar doença?

Autor(es): Rafaela Caroline Santa Clara de Amorim, Francislaíne Aparecida dos Reis Lívero.

Instituição(ões): Universidade Federal do Paraná (UFPR)

E-mail para contato: rafaelacaroline@ufpr.br

Revisor do produto educacional: Prof. Dr. Alexandre Justo de Oliveira Lima (UESC)

Registro EduCapes: <https://educapes.capes.gov.br/handle/capes/1180907>

2. CARACTERIZAÇÃO DA ATIVIDADE

Área temática

Assinale a(s) principal(is) área(s) relacionada(s) ao recurso:

- ☐ 1. Princípios Gerais
- ☐ 2. Fármacos que afetam o sistema nervoso periférico
- ☐ 3. Fármacos que afetam o sistema nervoso central
- ☐ 4. Fármacos para anestesia geral e local
- ☒ 5. Fármacos que afetam as funções renal e cardiovascular
- ☐ 6. Fármacos anti-inflamatórios, imunomoduladores e moduladores da hematopoiese
- ☐ 7. Fármacos que afetam o sistema endócrino, urogenital e reprodutor
- ☐ 8. Fármacos que afetam a função gastrointestinal
- ☐ 9. Quimioterapia das doenças infecciosas (antibióticos, antiparasitários e antivirais)
- ☐ 10. Quimioterápicos antineoplásicos
- ☐ 11. Produtos naturais
- ☐ 12. Tópicos especiais (doenças oculares, toxicologia, entre outros)
- ☐ 13. Farmacologia aplicada ao uso veterinário

Público-alvo

- ☒ Graduação
- ☒ Pós-graduação
- ☐ Residência
- ☐ Educação continuada
- ☐ Outro: _____

Nível de complexidade

- ☐ Básico
- ☒ Intermediário
- ☐ Avançado

A atividade foi originalmente desenvolvida e aplicada com pós-graduandos em Farmacologia. Sua utilização em cursos de graduação é recomendada após o estudo dos conteúdos de farmacocinética e farmacodinâmica, período em que os estudantes costumam apresentar maior domínio dos conceitos fundamentais. Esse conhecimento prévio favorece a leitura crítica da

literatura científica, o desenvolvimento da argumentação baseada em evidências e uma participação mais autônoma durante a dinâmica.

Quando inserida como atividade curricular, é importante que sua aplicação seja precedida por estratégias pedagógicas que preparem os estudantes para o debate científico. Ao longo da disciplina, o docente pode utilizar casos clínicos relacionados à prática profissional, estimular a análise crítica de artigos científicos e diretrizes, além de promover a familiarização com a linguagem técnico-científica. Essa preparação contribui para o desenvolvimento das competências necessárias à interpretação de evidências, à construção de argumentos consistentes e à defesa de diferentes perspectivas durante o *roleplay*.

- **Público-alvo (critérios de inclusão):** recomenda-se a aplicação com estudantes de pós-graduação ou de graduação que já possuam conhecimentos básicos de Farmacologia e experiência na leitura e interpretação de artigos científicos. Além disso, é indispensável que todos os participantes realizem previamente a leitura dos materiais disponibilizados para a diretoria que irão representar.
- **Critérios de exclusão:** a atividade não é recomendada para turmas que ainda não tenham sido introduzidas aos conceitos fundamentais de Farmacologia ou que não possuam familiaridade com a leitura crítica da literatura científica. Também não deve ser aplicada a participantes que não tenham realizado a preparação prévia prevista para a dinâmica.

Número recomendado de participantes: de 8 a 10 estudantes por grupo

Tempo necessário para aplicação: em média 60 minutos para a atividade e 20 minutos para *feedback* e discussão final.

Quadro 1. Organização cronológica do docente para execução completa da atividade.

Item	Descrição	
Preparação prévia	DOCENTE: Aproximadamente 30 a 60 minutos : ▪ Selecionar o biomarcador ou alvo terapêutico; ▪ Escolher os artigos científicos que subsidiarão a discussão; ▪ Adaptar, se necessário, os roteiros das diretorias; ▪ Distribuir estrategicamente os participantes entre os grupos, considerando seus perfis e experiências prévias para tornar a discussão mais desafiadora.	DISCENTE: Aproximadamente 1 a 2 horas (ou conforme a quantidade de artigos disponibilizados): ▪ Realizar a leitura dos materiais enviados; ▪ Identificar os principais argumentos e limitações dos estudos; ▪ Realizar anotações pessoais e argumentos que podem ser utilizados durante a atividade. ▪ Preparar-se para defender a perspectiva da diretoria designada.
Duração da atividade	Aproximadamente 1 hora e 20 minutos , sendo 60 minutos destinados ao <i>roleplay</i> e 20 minutos à reflexão e discussão final.	
Número de encontros	Um encontro presencial ou remoto, precedido por estudo prévio assíncrono dos materiais.	
Tempo de cada etapa	Abertura (5 min); posicionamento inicial das diretorias (5 min); debate dirigido (40–50 min); deliberação final (10 min); reflexão e <i>feedback</i> (20 min).	

Modalidade

☒ Presencial ☐ Remota ☐ Híbrida

Competências desenvolvidas

☒ Conhecimento conceitual

☐ Raciocínio clínico

☐ Resolução de problemas

☒ Comunicação

☐ Trabalho em equipe

☐ Tomada de decisão

☒ Pensamento crítico

☐ Outra: _____

3. RESUMO PARA PUBLICAÇÃO NO PORTAL DA IE/SBFTE

O Caso GDF15 é uma atividade educacional baseada em *roleplay* que simula uma reunião estratégica de um centro de pesquisa cardiometabólica fictício. Os participantes assumem papéis nas diretorias pré-clínica, clínica e da indústria farmacêutica, recebendo dossiês específicos e a missão de defender os interesses de seu setor com base em evidências científicas da literatura. A partir da análise crítica dos dados disponíveis sobre o biomarcador GDF15, os grupos devem debater se há evidências suficientes para justificar um grande investimento financeiro em seu desenvolvimento terapêutico. A atividade estimula argumentação científica, pensamento crítico, relevância clínica e pesquisa translacional.

4. CONTEXTUALIZAÇÃO

A atividade foi construída em torno de uma questão frequentemente presente na pesquisa biomédica: a modulação de um biomarcador é suficiente para justificar seu desenvolvimento como alvo terapêutico? Para explorar esse problema, foi utilizado o *Growth Differentiation Factor-15* (GDF15), uma molécula associada a diversas doenças cardiometabólicas e considerada um potencial alvo para novas terapias contra obesidade e distúrbios metabólicos. Apesar dos resultados promissores observados em estudos experimentais e clínicos, especialmente no contexto da obesidade, permanecem dúvidas importantes sobre seu papel causal na doença e sua relevância terapêutica. A atividade foi elaborada para desenvolver a capacidade de interpretar criticamente evidências científicas, defender argumentos baseados na literatura e tomar decisões diante de cenários em que os dados disponíveis são incompletos ou passíveis de múltiplas interpretações.

5. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

Ao final da atividade, espera-se que o estudante seja capaz de:

1. Analisar criticamente evidências científicas sobre biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos, considerando causalidade e relevância clínica.
2. Construir e defender argumentos científicos fundamentados na literatura sob diferentes perspectivas da pesquisa translacional.
3. Avaliar o potencial terapêutico de biomarcadores a partir da integração de evidências pré-clínicas e clínicas.

6. ESTRATÉGIA PEDAGÓGICA

Assinale uma ou mais estratégias pedagógicas utilizadas:

- ☐ Aula expositiva dialogada
- ☐ Estudo de caso
- ☐ Aprendizagem Baseada em Problemas (PBL)
- ☐ Problematização
- ☐ *Team-Based Learning* (TBL)
- ☐ Sala de Aula Invertida
- ☐ Gamificação
- ☐ Rotação por Estações
- ☒ Simulação
- ☐ Aprendizagem entre pares
- ☐ Aprendizagem baseada em projetos
- ☐ Outra: _____

7. COMO APLICAR A ATIVIDADE

7.1. PREPARAÇÃO:

Breve contextualização: A atividade é estruturada como uma simulação de tomada de decisão científica. Os participantes assumem o papel de membros de diferentes diretorias de um fictício Centro Internacional de Pesquisa Cardiometabólica, convocados para uma reunião extraordinária conduzida pelo CEO da instituição (representado pelo mediador). O cenário apresentado ao grupo é o seguinte:

“Recebemos recentemente a aprovação de um orçamento de 600 milhões de reais para o desenvolvimento de um novo programa terapêutico cardiometabólico. O conselho científico espera que saiamos desta reunião com uma recomendação clara sobre qual alvo deve liderar esse investimento. Portanto, a pergunta que precisamos responder hoje é: o GDF15 é um alvo forte o suficiente para justificar esse investimento?”

A partir dessa situação-problema, os participantes são distribuídos em três diretorias estratégicas (pré-clínica, clínica e indústria farmacêutica) e recebem materiais específicos para defender os interesses e perspectivas de seu setor. Cabe ao mediador conduzir a discussão por meio de questionamentos e provocações que estimulem a análise crítica da literatura, a argumentação científica e o confronto construtivo de diferentes interpretações da evidência disponível.

A Figura 1 apresenta uma visão geral da sequência de aplicação da atividade, sintetizando as etapas desde a preparação prévia até a reflexão final. Esse fluxograma funciona como um guia rápido para o docente, facilitando a compreensão da dinâmica, do tempo destinado a cada fase e dos principais objetivos pedagógicos envolvidos, contribuindo para a replicação da atividade em diferentes contextos de ensino.

Figura 1. Fluxograma resumido das etapas da intervenção pedagógica proposta para a atividade de *roleplay* "Caso GDF15", contemplando a preparação, o desenvolvimento, a avaliação da aprendizagem e os resultados esperados.



7.1.1. Organização da turma

- Definir um mediador responsável pela condução da atividade.
- Em caso de turmas maiores, ao pensar na divisão dos grupos, considerar um aluno mediador para condução e os demais para composição das diretorias.

- Selecionar um biomarcador ou potencial alvo terapêutico que apresente evidências promissoras, mas ainda controversas ou inconclusivas.
- Definir quais papéis os alunos precisarão interpretar.
- Estabelecer previamente a duração da atividade e o tempo destinado a cada etapa da discussão.

7.1.2. Formação dos grupos

- Definição das diretorias:

2.1 Diretoria Pré-Clínica: a simulação deve focar em metodologias e dados relacionados à pesquisa in sílico, in vitro ou em animais experimentais.

2.2 Diretoria Clínica: a simulação deve focar em metodologias e estudos conduzidos em humanos.

2.3 Representante da Indústria Farmacêutica: a simulação deve trazer resultados promissores em tópicos atuais e em ascensão (exemplo: o possível efeito anti-obesogênico do GDF15 e a crescente comercialização das canetas emagrecedoras).

Importante: Sempre que possível, distribua os participantes de forma estratégica, evitando que sejam alocados em grupos alinhados às suas próprias áreas de atuação ou opiniões, tornando o debate mais desafiador.

7.1.3. Impressão de materiais

- Imprimir os roteiros confidenciais de cada diretoria.
- Imprimir o roteiro do mediador contendo o cenário da atividade, perguntas norteadoras e orientações para condução da discussão.
- Disponibilizar fichas para registro das decisões finais ou votação, caso o docente considere pertinente.
- Imprimir os crachás personalizados (Figura 2), se for viável considerando o tamanho da turma.

Figura 2. Sugestão de modelo de crachá contendo nome, foto e cargo do estudante.



7.1.4. Disponibilização prévia de conteúdos

Disponibilize previamente aos participantes artigos de revisão e/ou estudos originais que subsidiem diferentes interpretações dos dados. Como o objetivo da atividade é estimular o debate científico, recomenda-se incluir trabalhos com limitações metodológicas, resultados conflitantes ou conclusões passíveis de questionamento. Esses aspectos não devem ser evitados, mas explorados ao longo da discussão e retomados na reflexão final, permitindo que os participantes exercitem a análise crítica da literatura e reconheçam como vieses, fragilidades e diferentes níveis de evidência influenciam a tomada de decisão científica. Oriente os participantes a realizarem a leitura prévia dos materiais antes da atividade e trazerem suas anotações pessoais.

7.1.5. Organização do ambiente

- Organizar o espaço de forma a favorecer a interação e o debate entre os participantes. Sempre que possível, recomenda-se utilizar uma mesa retangular ou uma configuração semelhante a uma sala de reuniões, reforçando o engajamento na atividade. Em turmas maiores ou em ambientes com limitações físicas, os participantes podem ser posicionados frente a frente (Figura 3), de modo a facilitar o contato visual, a argumentação e a dinâmica de discussão entre as diretorias.
- Identificar as diretorias com crachás, placas ou sinalização visual, caso deseje aumentar o envolvimento com a dinâmica.
- Garantir que todos os participantes tenham acesso aos materiais de apoio e instruções antes do início da simulação.

Figura 3. Configurações sugeridas do espaço para aplicação da atividade.



7.2. DESENVOLVIMENTO

7.2.1. Etapas da atividade

O desenvolvimento da atividade é organizado em cinco etapas sequenciais, desde a apresentação do cenário até a reflexão final. Ao longo da atividade, o docente desempenha funções pedagógicas complementares. Inicialmente, atua como mediador, contextualizando o cenário, apresentando o desafio e orientando os participantes sobre a dinâmica. Durante o *roleplay*, assume o papel de facilitador, conduzindo a discussão por meio de perguntas norteadoras, estimulando a participação equilibrada dos grupos e promovendo o confronto construtivo de diferentes interpretações da evidência científica. Paralelamente, atua como observador, acompanhando a qualidade dos argumentos, o envolvimento dos participantes e o desenvolvimento de competências como comunicação, pensamento crítico e trabalho em equipe. Na etapa de reflexão e encerramento, o docente atua como avaliador, conduzindo a discussão final, estimulando a análise crítica dos argumentos apresentados, destacando limitações metodológicas e consolidando os principais aprendizados da atividade. Nesse momento, também pode fornecer feedback sobre o desempenho individual e coletivo dos estudantes. Os participantes, por sua vez, devem incorporar os papéis atribuídos e defender a posição de sua diretoria com base nas evidências científicas previamente disponibilizadas. O Quadro 2 apresenta uma sugestão de cronograma para aplicação da atividade, incluindo a duração estimada de cada etapa e as atribuições dos estudantes e do docente.

Quadro 2. Cronograma sugerido para aplicação da atividade.

Etapas	Tempo estimado	Descrição	Papel do estudante	Papel do docente/mediador
1. Abertura da reunião	5 min	O mediador dá as boas-vindas aos participantes, apresenta brevemente a dinâmica e contextualiza o cenário fictício da atividade. Em seguida, realiza uma breve introdução ao biomarcador selecionado, destacando informações suficientes para nivelar o conhecimento do grupo, sem antecipar discussões ou conclusões.	Ouvir a contextualização e compreender o papel que irá desempenhar.	Papel de mediador: Contextualizar a atividade, apresentar o desafio proposto e garantir que todos compreendam seus respectivos papéis.
2. Posicionamento inicial das diretorias	5 min	Cada diretoria declara seu posicionamento inicial sobre a possibilidade de investimento no biomarcador.	Apresentar uma opinião preliminar baseada na leitura prévia e no roteiro recebido.	Papel de mediador: Registrar os posicionamentos iniciais e estimular a participação de todos os grupos.
3. Debate dirigido	40–50 min	Discussão mediada sobre causalidade, relevância clínica, desfechos substitutos e potencial translacional do biomarcador.	Defender a perspectiva de sua diretoria utilizando argumentos fundamentados na literatura científica. Questionar e responder aos demais grupos.	Papel de facilitador/observador: Conduzir o debate por meio de perguntas norteadoras, promover o confronto construtivo de ideias e garantir equilíbrio na participação dos grupos.
4. Deliberação final	10 min	Cada diretoria apresenta sua recomendação final ao conselho científico fictício.	Sintetizar os principais argumentos discutidos e justificar sua decisão final.	Papel de facilitador/observador: Solicitar as recomendações finais e incentivar que sejam fundamentadas nas evidências discutidas.
5. Reflexão e fechamento	5–10 min	Discussão sobre os principais aprendizados da atividade e limitações das evidências utilizadas.	Refletir sobre os argumentos apresentados e sobre o processo de tomada de decisão científica.	Papel de avaliador: Retomar os conceitos centrais da atividade, discutir fragilidades metodológicas dos estudos e consolidar os aprendizados.

7.2.1. Como avaliar a atividade

A avaliação da aprendizagem deve ser planejada de acordo com os objetivos educacionais e com o momento de aplicação da atividade na disciplina. Como o *roleplay* tem como foco o desenvolvimento da argumentação científica e da interpretação crítica da literatura, recomenda-se priorizar instrumentos baseados em questionários de percepção utilizando escalas do tipo Likert. Esse tipo de instrumento é amplamente empregado em pesquisas educacionais para avaliar percepções, atitudes e níveis de concordância, permitindo mensurar competências como pensamento crítico, comunicação, autoconfiança, trabalho em equipe e capacidade de defender diferentes perspectivas com embasamento científico.

Quando a atividade for utilizada com finalidade predominantemente revisional, voltada à consolidação de conteúdos de Farmacologia, a avaliação pode ser complementada por testes de conhecimento aplicados antes e/ou após a dinâmica. Esses instrumentos podem abordar conteúdos como farmacocinética, farmacodinâmica, indicação terapêutica, uso off-label de medicamentos e biomarcadores. Assim, a avaliação pode priorizar tanto os desfechos de aprendizagem relacionados à aquisição e consolidação de conhecimentos técnico-científicos quanto o desenvolvimento de competências transversais, conforme os objetivos da disciplina.

Os instrumentos propostos possuem caráter formativo e destinam-se a acompanhar o processo de aprendizagem, estimular a autorreflexão dos estudantes e subsidiar o feedback do

docente. O quadro 3 apresenta sugestões de critérios, indicadores e itens que podem orientar sua elaboração, podendo ser adaptados ao perfil da turma e ao contexto de aplicação da atividade.

Quadro 3. Matriz de avaliação da aprendizagem para a atividade de *roleplay*.

Desfecho avaliado	Competência	Indicador	Itens sugeridos para avaliação
Desfechos primários	Compreensão de biomarcadores e alvos terapêuticos	Diferencia biomarcadores de alvos terapêuticos e reconhece suas aplicações na pesquisa e na prática clínica.	▪ Após a atividade, consigo diferenciar um biomarcador de um alvo terapêutico; ▪ Compreendo por que um biomarcador nem sempre representa um bom alvo farmacológico. ▪ Sinto-me mais preparado para discutir o potencial terapêutico de novos biomarcadores.
	Interpretação crítica da literatura científica	Analisa resultados científicos considerando qualidade metodológica, limitações e vieses.	▪ Consigo identificar limitações metodológicas em artigos científicos; ▪ A atividade melhorou minha capacidade de interpretar criticamente a literatura científica; ▪ Consigo avaliar a robustez das evidências antes de aceitar uma conclusão científica.
	Pesquisa translacional e medicina baseada em evidências	Integra evidências pré-clínicas e clínicas na tomada de decisão científica.	▪ Consigo relacionar resultados obtidos em modelos animais com sua possível aplicação em humanos; ▪ Compreendo a importância da pesquisa translacional no desenvolvimento de novos fármacos; ▪ Consigo utilizar evidências científicas para fundamentar decisões terapêuticas.
	Conceitos farmacológicos	Compreende conceitos discutidos durante a atividade, como causalidade, desfechos substitutos e relevância clínica.	▪ Consigo diferenciar associação de causalidade em estudos científicos; ▪ Compreendo a diferença entre desfechos substitutos e desfechos clínicos; ▪ Sinto-me mais preparado para interpretar resultados clínicos antes de tomar decisões terapêuticas.
Desfechos secundários	Argumentação científica	Defende posicionamentos utilizando evidências científicas.	▪ A atividade estimulou minha capacidade de construir argumentos científicos; ▪ Senti-me capaz de sustentar meu posicionamento utilizando a literatura científica; ▪ Consegui responder aos questionamentos dos demais grupos com base nas evidências disponíveis.
	Comunicação científica	Expressa ideias de forma clara e organizada durante discussões científicas.	▪ A atividade contribuiu para melhorar minha comunicação científica; ▪ Senti-me confortável para expor minhas ideias durante o debate; ▪ Consigo comunicar argumentos científicos de forma mais clara após a atividade.
	Pensamento crítico	Questiona resultados, interpreta diferentes perspectivas e reconhece incertezas científicas.	▪ A atividade estimulou meu pensamento crítico frente às evidências científicas; ▪ Passei a questionar mais as conclusões apresentadas em artigos científicos; ▪ A discussão permitiu compreender que diferentes interpretações podem surgir a partir da mesma evidência.
	Trabalho em equipe	Colabora com os demais integrantes da diretoria para construção dos argumentos.	▪ Minha equipe trabalhou de forma colaborativa durante a atividade; ▪ As discussões contribuíram para a construção coletiva dos argumentos; ▪ A interação entre as diretorias enriqueceu meu aprendizado.
	Satisfação e percepção da atividade	Avalia a experiência educacional como estratégia de aprendizagem.	▪ Considero o <i>roleplay</i> uma estratégia eficaz para aprender Farmacologia; ▪ A atividade aumentou meu interesse pela leitura crítica de artigos científicos; ▪ Eu recomendaria essa atividade para outras turmas.

7.2. ENCERRAMENTO

A atividade é finalizada na etapa 5, conduzida pelo mediador após o encerramento do *roleplay*. Diferentemente das etapas anteriores, esse momento ocorre fora do contexto da simulação. Após a deliberação final, os participantes deixam os personagens assumidos durante a atividade e retomam suas perspectivas pessoais para analisar criticamente os argumentos apresentados pelas diferentes diretorias. Recomenda-se retomar a pergunta central da atividade: “Tratar um biomarcador significa tratar a doença?” e discutir de que forma conceitos como causalidade, desfechos substitutos, relevância clínica e interpretação de resultados influenciaram as decisões tomadas ao longo da reunião.

Como estratégia complementar, pode-se solicitar um breve *feedback* dos participantes sobre a experiência, explorando quais argumentos foram mais convincentes, quais evidências influenciaram mudanças de posicionamento e quais aprendizados podem ser aplicados em futuras análises da literatura científica. Esse momento é fundamental para consolidar os conteúdos trabalhados e reforçar que, na prática científica, diferentes interpretações da mesma evidência podem levar a decisões distintas, especialmente em contextos marcados por incertezas e lacunas de conhecimento.

8. RECURSOS NECESSÁRIOS

8.1. Materiais impressos

- Roteiro do mediador contendo o cenário da atividade, orientações de condução e perguntas norteadoras.
- Roteiros específicos para cada diretoria (uma folha por integrante do grupo).
- Artigos científicos previamente selecionados para leitura preparatória (verificar viabilidade de impressão. Sugestão: um para cada diretoria).
- Folhas para anotações individuais ou registro das decisões finais (opcional).

8.2 Equipamentos

- Computador ou notebook para consulta de materiais e condução da atividade (opcional).
- Projetor multimídia ou televisão para apresentação do cenário inicial e das instruções da dinâmica (opcional).

8.3 Recursos digitais

- Arquivos digitais contendo os artigos científicos e roteiros da atividade.
- Apresentação de slides para contextualização do biomarcador e do cenário da simulação (opcional).

8.4 Softwares e plataformas

- Ambiente virtual de aprendizagem ou serviço de compartilhamento de arquivos (Ex: Google Drive) para disponibilização prévia dos materiais (opcional).

8.5 Infraestrutura física

- Sala de aula com espaço suficiente para acomodar os participantes em formato que favoreça a discussão entre as diretorias.
- Mesa de reuniões ou disposição das cadeiras que permita contato visual entre os grupos e o mediador.
- Ambiente silencioso e adequado para discussões em grupo.

8.6 Recursos pedagógicos recomendados

- Curadoria adequada de artigos científicos que permitam interpretações distintas e favoreçam os papéis a serem interpretados no *roleplay*.
- Distribuição estratégica dos participantes entre as diretorias para estimular o debate e evitar posicionamentos excessivamente confortáveis.
- Cronograma de condução da atividade com tempo previamente definido para cada etapa.

9. MATERIAL EDUCACIONAL

9.1 Roteiro do mediador

REUNIÃO ESTRATÉGICA – AVALIAÇÃO CLÍNICA DO GDF15

[Boas - vindas, apresentar equipe e contextualizar].

Recebemos recentemente a aprovação de um orçamento de 600 milhões de reais para o desenvolvimento de um novo programa terapêutico cardiometabólico. O conselho científico espera que saíamos desta reunião com uma recomendação clara sobre qual alvo deve liderar esse investimento. Portanto, a pergunta que precisamos responder hoje é: o GDF15 é um alvo forte o suficiente para justificar esse investimento?

Antes de tomarmos qualquer decisão estratégica, precisamos alinhar o que sabemos sobre o GDF15.

- GDF15 é uma citocina da superfamília TGF- β , induzida por estresse celular e metabólico
- níveis elevados aparecem em várias doenças cardiometabólicas
- recentemente foi associada à regulação do apetite via receptor GFRAL

[SOLICITAR POSICIONAMENTO DAS DIRETORIAS]

CAUSALIDADE: Para a equipe pré-clínica:

- “Se o GDF15 aumenta em muitas doenças, ele causa a doença ou responde ao dano?”
- “Os modelos animais realmente reproduzem a fisiopatologia humana?”

DESFECHOS SUBSTITUTOS: Para a equipe clínica:

- “Muitos estudos mostram que níveis elevados de GDF15 predizem eventos cardiovasculares.”;
- “Reduzir GDF15 necessariamente reduziria infarto ou mortalidade?”
“Vocês acreditam que o potencial de perda de peso justifica investimento terapêutico?”

INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS: Para a indústria:

- “Os dados que vocês citam demonstram causalidade ou apenas associação?”
- “Os efeitos observados são clinicamente relevantes ou apenas estatisticamente significativos?”
- “Existe risco de estarmos interferindo em um mecanismo adaptativo do organismo?”

1 Pergunta de causalidade

“Se reduzirmos GDF15 amanhã, qual evidência temos de que a doença realmente melhorará?”

2 Pergunta de relevância clínica

“Esse resultado mudaria a vida do paciente ou apenas o valor de um marcador no laboratório?”

3 Pergunta de decisão estratégica

“Se tivéssemos que investir **milhões hoje**, essa evidência seria suficiente?”

“Interessante esse ponto. Como os outros grupos interpretam esse resultado?”

“Alguém vê esse dado de forma diferente?”

“Esse argumento muda a decisão de investimento?”

“Isso sugere causalidade ou apenas associação?”

“Estamos discutindo um mecanismo de doença ou apenas um marcador?”

“Esse resultado é biologicamente interessante ou clinicamente relevante?”

“Se reduzirmos esse marcador, esperamos realmente melhorar a doença?”

“Esse resultado mudaria a prática clínica?”

“Existe alguma interpretação alternativa para esses dados?”

“Se tivéssemos que investir milhões hoje, essa evidência seria suficiente?”

“Qual seria o desfecho clínico que justificaria esse investimento?”

“Esse resultado melhora a vida do paciente ou apenas um número no laboratório?”

“Temos evidência suficiente para investir milhões nisso?”

Abaixo estão listados os artigos utilizados para estudo prévio do mediador acerca da fisiologia do GDF15. Estes artigos são enviados a todas as diretorias, apenas os roteiros são individuais de acordo com cada papel no *roleplay*.

ALEXA, Raluca-Elena et al. Growth Differentiation Factor 15 as a Link Between Obesity, Subclinical Atherosclerosis, and Heart Failure: a systematic review. *Medicina*, Basel, v. 62, n. 132, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina62010132>.

BOOTCOV, Michelle R. et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, Washington, v. 94, n. 21, p. 11514–11519, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11514>.

BREIT, Samuel N.; BROWN, David A.; TSAI, Vicky Wang-Wei. The GDF15-GFRAL pathway in health and metabolic disease: friend or foe? *Annual Review of Physiology*, Palo Alto, v. 83, p. 127–151, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022020-045449>.

9.2 Roteiro da diretoria pré-clínica

REUNIÃO ESTRATÉGICA – AVALIAÇÃO CLÍNICA DO GDF15

Participantes: Aluno1, Aluno2, Aluno3

Função: Diretoras pré-clínicas do centro de pesquisa

ATENÇÃO: Este documento é confidencial e deve ser lido apenas por vocês.

Vocês representam a equipe de pesquisa pré-clínica, responsável por avaliar a plausibilidade biológica do GDF15 e seu potencial translacional a partir de modelos experimentais. Vocês trabalham com modelos animais de doenças cardiometabólicas (hipertensão, obesidade, diabetes, síndrome metabólica, tabagismo e doença hepática alcoólica). Portanto, sua análise deve focar em: mecanismos biológicos, validade dos modelos animais e possibilidade de translação para humanos.

Imaginem que vocês são diretoras pré-clínicas experientes de um centro de pesquisa em doenças cardiometabólicas, com ampla experiência em modelos animais. São cientistas acostumadas a avaliar plausibilidade biológica, validade de modelos experimentais e potencial translacional dos achados. Vocês devem se comportar como pesquisadoras que sabem que muitos mecanismos promissores em modelos animais não se traduzem necessariamente em terapias eficazes em humanos.

Características:

- ✓ analíticas;
- ✓ críticas quanto à validade dos modelos experimentais;
- ✓ focadas em plausibilidade biológica e translação para humanos.

A posição pré-clínica pode ser resumida assim: “O GDF15 apresenta uma biologia extremamente interessante e plausível em modelos experimentais, mas ainda precisamos entender se ele é um mediador causal da doença ou apenas parte da resposta adaptativa ao estresse metabólico.”

Argumento crítico: O GDF15 tem biologia extremamente interessante, mas ainda não sabemos se ele é mediador causal da doença ou resposta adaptativa ao estresse metabólico. O GDF15 é uma citocina da superfamília TGF- β , induzida por estresse celular e inflamação. É produzido por vários tecidos: coração, adipócitos, macrófagos e endotélio vascular. Sua expressão aumenta em condições como inflamação, hipóxia, lesão tecidual e estresse metabólico. Isso sugere que o GDF15 pode fazer parte da resposta fisiológica ao dano metabólico. Mas qual é o real potencial terapêutico aqui? Existe um? Fica aí o questionamento (ou o poder da argumentação).

Sobre o artigo enviado junto a este roteiro, deixo alguns conhecimentos que podem ser importantes:

Estudos experimentais em modelos animais mostram que o GDF15 pode reduzir a ingestão alimentar, diminuir o peso corporal e melhorar a tolerância à glicose. Em camundongos, a superexpressão de GDF15 foi associada a menor peso corporal, redução da massa adiposa e melhora do metabolismo glicêmico, sugerindo que essa citocina pode influenciar a homeostase energética e o metabolismo. No entanto, é importante considerar algumas limitações desses achados: muitos estudos utilizam modelos com superexpressão artificial da proteína, as doses experimentais podem não refletir as condições fisiológicas humanas e os modelos animais nem sempre reproduzem completamente a complexidade das doenças humanas. Assim, uma questão central que deve ser levantada é se o aumento de GDF15 observado em condições de estresse metabólico representa um mecanismo causal da doença ou se constitui uma resposta adaptativa do organismo na tentativa de compensar o dano metabólico.

Bons estudos!

Artigo específico para leitura: MACIA, Laurence et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal & obesogenic diets. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 7, n. 4, e34868, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034868>.

9.3 Roteiro da diretoria clínica

REUNIÃO ESTRATÉGICA – AVALIAÇÃO CLÍNICA DO GDF15

Participantes: Aluno1, Aluno2, Aluno3

Função: Diretoras clínicas do centro de pesquisa

ATENÇÃO: Este documento é confidencial e deve ser lido apenas por vocês.

Durante a reunião, vocês representarão a equipe clínica responsável por avaliar se o GDF15 realmente tem potencial para impactar pacientes. Seu papel é trazer rigor clínico para a discussão. Vocês não precisam negar que o GDF15 seja interessante, mas precisam questionar se a evidência atual justifica o investimento terapêutico. Argumentos que vocês podem fazer: “Existe evidência de que modular GDF15 reduz mortalidade ou eventos cardiovasculares?” ou “Ainda não sabemos se o GDF15 é parte do problema ou parte da resposta adaptativa do organismo.”

Imaginem que vocês são diretoras clínicas experientes de um grande centro cardiometabólico. São cientistas acostumadas a interpretar ensaios clínicos, focadas em desfechos clínicos reais e céticas com promessas terapêuticas precoces. Vocês devem se comportar como quem já viu muitos biomarcadores promissores falharem na prática clínica.

Características:

- ✓ analíticas;
- ✓ críticas;
- ✓ baseadas em evidência;
- ✓ preocupadas com segurança do paciente.

A posição clínica pode ser resumida assim:

“O GDF15 é um biomarcador extremamente interessante, mas ainda não sabemos se modulá-lo melhora desfechos clínicos.” Vocês podem constantemente reforçar:

associação ≠ causalidade; biomarcador ≠ alvo terapêutico.

Argumento crítico: O GDF15 pode ser apenas um **marcador de estresse fisiológico**. Ele aumenta em diversas condições: inflamação, estresse metabólico, doença sistêmica. Isso levanta a hipótese de que ele **sinaliza doença**, mas não a causa. Um exemplo ótimo: “Troponina sobe no infarto, mas reduzir troponina não trata o infarto.”

Sobre o artigo enviado junto a este roteiro, deixo alguns conhecimentos que podem ser importantes:

Níveis elevados de GDF15 foram associados a várias doenças cardiometabólicas (obesidade, diabetes, insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença renal, mortalidade cardiovascular). Essas associações sugerem valor prognóstico. No entanto, muitos estudos são observacionais e baseados em correlação. Isso não prova que modificar GDF15 muda a evolução da doença. Ou prova? Fica aí o questionamento (e o poder da argumentação).

Bons estudos!

Artigo específico para leitura: ADELA, Ramu; BANERJEE, Sanjay K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *Journal of Diabetes Research*, v. 2015, Article ID 490842, 14 p., 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/490842>.

9.4 Roteiro dos representantes da indústria farmacêutica

REUNIÃO ESTRATÉGICA – AVALIAÇÃO CLÍNICA DO GDF15

Participantes: Aluno1, Aluno2, Aluno3

Função: Representantes da Artherion CardioPharma do Brasil LTDA

ATENÇÃO: Este documento é confidencial e deve ser lido apenas por vocês.

Durante a reunião, vocês representarão a empresa multinacional Artherion CardioPharma, uma companhia biofarmacêutica dedicada à inovação em terapias cardiometabólicas. A companhia investe em pesquisa translacional para transformar descobertas biológicas e novos biomarcadores em tratamentos capazes de modificar o curso de doenças como obesidade, aterosclerose e insuficiência cardíaca. Vocês, como executivas da indústria, estão interessadas em desenvolver novos tratamentos para obesidade e doenças cardiometabólicas. Seu objetivo é convencer o grupo de que o GDF15 pode ser um alvo terapêutico extremamente atrativo, afinal: grandes terapias começam com mecanismos promissores. Ou não? Fica aí o questionamento (e o poder de argumentação).

Características das executivas:

- ✓ confiantes;
- ✓ pragmáticas;
- ✓ orientadas a impacto clínico;
- ✓ focadas em inovação.

A posição da indústria pode ser resumida assim:

“O GDF15 pode representar uma nova via terapêutica para o controle da ingestão alimentar, do peso corporal e do metabolismo energético. Terapias inovadoras frequentemente começam com evidências preliminares. Aguardarmos evidência perfeita antes de investir pode atrasar o desenvolvimento de tratamentos potencialmente transformadores.”

Evidência pré-clínica que pode sustentar a argumentação: A ativação da via GDF15–GFRAL regula ingestão alimentar e peso corporal. Estudos em modelos animais demonstram redução da ingestão alimentar, perda de peso e melhora de parâmetros metabólicos, sugerindo a existência de um mecanismo fisiológico relevante na regulação da homeostase energética. Seria esse o novo Mounjaro®?

Sobre os artigos enviados junto a este roteiro, deixo alguns conhecimentos que podem ser importantes:

Estudos recentes mostram que o GDF15 atua como um regulador não homeostático da ingestão alimentar e do peso corporal, sinalizando principalmente através do receptor GFRAL/RET localizado no tronco encefálico, região envolvida no controle do apetite. Em modelos pré-clínicos, agonistas de GDF15, como o composto LY3463251, reduziram ingestão alimentar e peso corporal em roedores e primatas não humanos. Entretanto, no primeiro estudo clínico em humanos, embora tenha sido observada redução da ingestão alimentar e do apetite, o efeito sobre a perda de peso foi relativamente modesto, além da ocorrência de efeitos gastrointestinais como náusea e vômito em doses mais altas (efeito que é percebido em condições fisiológicas, como a gestação). Esses resultados sugerem que, apesar do forte racional biológico e dos efeitos consistentes em modelos animais, a tradução para benefícios clínicos significativos em humanos ainda apresenta desafios, levantando questões importantes sobre o papel do GDF15 como alvo terapêutico.

Bons estudos!

Artigos específicos para leitura:

BENICHO, Olivier; COSKUN, Tamer; GONCIARZ, Malgorzata D. et al. Discovery, development, and clinical proof of mechanism of LY3463251, a long-acting GDF15 receptor agonist. *Cell Metabolism*, v. 35, n. 2, p. 274–286, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.011>

BREIT, Samuel N.; BROWN, David A.; TSAI, Vicky Wang Wei. GDF15 analogs as obesity therapeutics. *Cell Metabolism*, v. 35, n. 2, p. 227–228, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.01.002>