

21. Estudos pré-clínicos e/ou não clínicos

François Noël, maio 2021.

(revisado pela Dra. Iolanda M. Fierro, INPI & DeXpert Assessoria e Consultoria Tecnocientífica)

No mundo inteiro, a academia vem sendo cada vez mais solicitada a participar de projetos de descoberta e desenvolvimento de fármacos-medicamentos junto com a indústria. Para facilitar a inserção neste mercado de trabalho em crescimento no Brasil, é importante se familiarizar com as diferentes etapas deste longo processo e com a terminologia própria empregada nesta área multidisciplinar. Infelizmente, não há consenso sobre vários termos (*vide [matérias 13](#) e [14](#) deste glossário*), razão pela qual decidimos tecer aqui alguns comentários sobre um termo que gera alguma confusão, i.e. estudos pré-clínicos e/ou não clínicos.

Podemos distinguir dois níveis de confusão que estes termos podem proporcionar, sendo um temporal e outro de conteúdo.

Temporal: *a priori*, podemos entender, sem risco de haver polêmica, que “estudos pré-clínicos” são estudos realizados ANTES de um candidato a fármaco entrar na fase de desenvolvimento clínica. Por outro lado, o termo “estudos não clínicos” é mais amplo em relação à janela temporal, incluindo tanto estudos em animais realizados ANTES como DURANTE a fase clínica. De forma esclarecedora, Delouche (Camargo Research Group) chama a atenção para o fato de que muitas empresas farmacêuticas se identificam como atuando na fase pré-clínica de desenvolvimento quando suas substâncias ainda não foram testadas em humanos. Enquanto isso, muitos prestadores de serviços usam o termo “estudos não clínicos” para descrever suas instalações laboratoriais e atuações, com o propósito de incluir nos seus portfólios os ensaios que são realizados durante os estudos clínicos. Lembra-se que os estudos clínicos se iniciam após aprovação de pedido feito junto à agência reguladora, pedido que é chamado de IND (acrônimo de *Investigational New Drug application*) na agência de regulação de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos da América (*Food and Drug Administration*, FDA). Uma vez que os termos “pré-clínicos” e “não clínicos” são semelhantes e se sobrepõem fortemente, são frequentemente usados de forma intercambiável, razão pela qual Delouche concluiu que não seria incorreto usar qualquer um destes dois termos para descrever os estudos que viabilizam um pedido de IND junto à FDA. Por outro lado, fica claro que não faria sentido chamar de pré-clínicos os estudos de toxicidade animal que são realizados durante os estudos clínicos.

Conteúdo: no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) não propõe definições para estudos pré-clínicos e não clínicos e, portanto, não define claramente o que seria o conteúdo destes estudos. Em uma nota sobre o uso de animais em estudos pré-clínicos (Anvisa-1, 2017), a Anvisa indica que estaria usando este termo para os estudos em animais visando assegurar a **eficácia e segurança** dos fármacos **antes** de realizar os estudos clínicos. Desta forma, podemos considerar que o

termo “estudos pré-clínicos” **não abrange TODOS os estudos realizados antes da fase clínica**, como, por exemplo, estudos *in vitro* de eficácia e de farmacocinética (apesar da etimologia do termo pré-clínica, que vem do latim *Pre*, antes e do grego *Kline*, leito). Por outro lado, de forma similar ao FDA, a Anvisa usa o termo “estudos não clínicos” na sua guia específica sobre os estudos de toxicologia e segurança farmacológica que são necessários para o desenvolvimento de medicamentos (Anvisa-2, 2013). Neste caso, os estudos não clínicos de segurança propostos incluem os estudos de toxicidade de dose única (aguda), toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, tolerância local e carcinogenicidade além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética.

Dentro deste contexto, qual é a posição (ou falta de posição) das agências reguladoras quanto ao uso destes dois termos?

A agência europeia de regulação de medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) usa qualquer um destes dois termos nos títulos das suas diretrizes e os usa de forma intercambiável no texto. Enquanto isso, o FDA escolheu usar o termo “não clínico” na sua guia sobre estudos de segurança não clínicos necessários para a realização de ensaios clínicos em humanos e posterior comercialização para produtos farmacêuticos (FDA-1, 2010), mas com a ressalva de que esses estudos são “muitas vezes referidos como estudos pré-clínicos quando realizados antes dos primeiros estudos clínicos em humanos”. Segundo a definição do FDA, “um estudo de laboratório não clínico significa experimentos *in vivo* ou *in vitro* em que as substâncias em teste são estudadas prospectivamente em laboratório para determinar sua **segurança**” (FDA-2). No Brasil, a Anvisa não discute esta questão terminológica e, dependendo da matéria, usa um termo ou o outro, aparentemente de forma indiscriminada, podendo haver preferências em função dos redatores e/ou consultores (Andrade e cols., 2016).

Conclusão

Não há consenso quanto ao uso e significado dos termos “estudos pré-clínicos” e “estudos não clínicos”, podendo mesmo ser considerados intercambiáveis por alguns, pelo menos em certos casos.

Proposta alternativa e “provocativa”

Apesar de não ter base na literatura, pensando em um possível mapa do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (*vide [matéria 14 deste glossário](#)*), uma saída interessante poderia ser utilizar o termo “**estudos pré-clínicos**” para estudos realizados em animais com o protótipo escolhido para ser estudado visando sua validação como candidato a fármaco (*vide [matéria 13 deste glossário](#)*) e depósito de um IND, portanto ANTES dos estudos clínicos. Não haveria uma lista claramente delimitada de quais seriam estes estudos pré-clínicos, mas certamente

incluiriam os estudos de toxicidade subcrônica, toxicocinética, definição de metabólitos e de distribuição tecidual, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva, e segurança no sistema cardiovascular, função pulmonar e comportamento geral (*safety pharmacology*). Os estudos *in silico* e *in vitro* para identificação de substâncias ativas, seleção e otimização de protótipos fariam parte do processo de descoberta no sentido mais estrito do termo (*vide [matéria 14](#) deste glossário*). Dentro desta ótica, poderíamos então utilizar o termo “**estudos não clínicos**” preferencialmente para os estudos de toxicologia animal que são realizados DURANTE os ensaios clínicos, como os estudos de toxicidade crônica, toxicologia reprodutiva (fertilidade masculina e desenvolvimento pré- e pós-parto dos filhotes) e carcinogenicidade.

Referências

Andrade EL, Bento AF, Cavalli J, Oliveira SK, Schwanke RC, Siqueira JM, Freitas CS, Marcon R, Calixto JB. Non-clinical studies in the process of new drug development – Part II: Good laboratory practice, metabolism, pharmacokinetics, safety and dose translation to clinical studies. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 49(12): e5646, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20165646>.

Anvisa-1. Nota da Anvisa sobre o uso de animais em estudos pré-clínicos (atualizada em 20/03/2017), <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/anos-anteriores/nota-da-anvisa-sobre-o-uso-de-animais-em-estudos-pre-clinicos>

Anvisa-2. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. GESEF/ANVISA, Brasília, 31 de janeiro de 2013 – Versão 2

Delouche C. <https://camargopharma.com/resources/blog/preclinical-and-nonclinical-studies-what-is-the-difference-and-where-in-your-program-should-they-fall/>

FDA-1. Guidance for Industry. M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 2010.

FDA-2. Code of Federal Regulations, Title 21, volume 1, Chapter 1-A, Part 58: Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=58.3>