

### **23. MTD (dose máxima tolerada) e NOAEL (nível máximo de dose sem observação de efeito adverso).**

*François Noël, julho 2021.*

*(revisado pelo Dr. Francisco José Roma Paumgarten, ENSP-FIOCRUZ)*

Durante o [processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos](#), os estudos iniciais de toxicidade geral em animais de experimentação visam estimar a dose máxima tolerada (**MTD**, acrônimo do inglês *Maximal Tolerated Dose*). Esta dose é a maior dose que não causa efeitos adversos inaceitáveis, ou seja, a dose mais alta que a maioria dos animais tolera e, geralmente, produz toxicidade equivalente aos eventos adversos de grau 3, ou maior, em menos de 33% dos animais de experimentação. Em humanos, grau 3 corresponde a eventos adversos que limitam ou impedem a atividade diária e/ou requerem tratamento, enquanto os de grau 4 são aqueles suficientemente severos para produzirem lesões graves e ameaçarem a sobrevivência do indivíduo (Sibille e cols., 2010). Nesta investigação preliminar de tolerância, um ou alguns [protótipos](#) são avaliados através de ensaio de escalonamento de dose única (por exemplo, 4 doses diferentes e um controle), em que os animais de experimentação recebem doses previstas para atingir múltiplos relevantes da dose eficaz (Herlich e cols., 2009). Diversos parâmetros são registrados, incluindo alterações da mobilidade, da massa corporal, do consumo de alimentos, mudanças de comportamento, e sinais clínicos órgão/sistema específicos relacionados à pele, trato gastrointestinal, sistemas ocular, respiratório e urogenital, e a mortalidade. Além disso, análises hematológicas e bioquímicas, e exames histopatológicos dos órgãos-alvo podem ser feitos para caracterizar melhor o grau de toxicidade associado às doses testadas.

Segundo a definição adotada no guia da Anvisa (2013), “*os estudos de toxicidade aguda (dose única) são aqueles utilizados para avaliar a toxicidade produzida por uma substância teste quando esta é administrada em uma ou mais doses durante um período não superior a 24 horas, seguido de observação dos animais por 14 dias após a administração*” e “*devem ser conduzidos com no mínimo duas espécies de mamíferos*”, geralmente começando com roedores. Nota-se que a tendência das agências reguladoras internacionais, como a FDA, é flexibilizar as exigências quanto ao desenho dos estudos da toxicologia aguda, aceitando estudos de escalonamento de dose (em vez do clássico teste em paralelo das diversas doses), e mesmo estudos de variação de dose de curta duração para definir a MTD (FDA, 2010).

Deve-se enfatizar que o valor da MTD tem grande importância porque será a referência para a escolha das doses a serem usadas no estudo seguinte quando doses repetidas do [protótipo](#) otimizado selecionado serão administradas, desta vez necessariamente em laboratório com certificação quanto ao uso das Boas Práticas de Laboratório. O estudo não clínico de toxicidade de doses repetidas (cuja duração depende da duração da administração prevista nos protocolos dos ensaios clínicos) é um dos [ensaos não clínicos de segurança](#) exigidos pela agência reguladora para

autorizar o início dos estudos clínicos de fase 1 de um [candidato a fármaco](#) (Andrade e cols., 2016).

Segundo o guia da Anvisa (2013), os estudos de doses repetidas geralmente envolvem a utilização de “3 doses, sendo a mais alta escolhida com a expectativa de produzir efeitos tóxicos observáveis, mas não morte nem sofrimento intenso e respeitando-se o limite máximo de 1000 mg/kg/dia”. Estes estudos são conduzidos em pelo menos duas espécies de mamíferos (roedor e não roedor) e devem ter duração igual ou superior à duração dos ensaios clínicos em humanos, como proposto pela FDA (2010). As informações fornecidas pelos estudos de toxicidade de doses repetidas são cruciais para julgar se os ensaios clínicos planejados não implicam em expor os participantes da pesquisa a riscos previsíveis e evitáveis. Estes estudos permitem determinar o **NOAEL**, acrônimo do inglês *No-Observed Adverse Effect Level*, ou seja, o nível mais alto de dose em que – nas condições dos estudos – não houve aumento biologicamente significativo da gravidade ou frequência de efeitos adversos no grupo de animais tratados em comparação com o registrado no grupo controle. Esta dose é fundamental para escolher a dose a ser inicialmente administrada a voluntários, no ensaio clínico de fase 1 (FDA, 2010), sendo normalmente uma pequena fração (1/10 – 1/100) do NOAEL na espécie animal de experimentação que foi mais sensível (FDA, 213).

## 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.

Anvisa. 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

FDA. Guidance for Industry. M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 2010. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71542/download>

FDA. Good Review Practice: Clinical Review of Investigational New Drug Applications. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 2013. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/87621/download>

Herlich JA, Taggart P, Proctor J, Stahle P, Colis R, Hall L, Pugsley MK. The non-GLP toleration/dose range finding study: design and methodology used in an early toxicology screening program. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 52:94-98, 2009.

Sibille M, Patat A, Caplain H, Donazzolo Y. A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies: some points to consider from the French Club Phase I working group. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 70 (5): 736-48, 2010.