

# Modelos animais

## Introdução

Para todos os tipos de medicamentos e ensaios clínicos no processo de desenvolvimento de medicamentos, a utilização de modelos não clínicos relevantes e de espécies animais é fundamental para se obterem dados preditivos para os seres humanos. Para a maioria dos novos medicamentos, isto é obtido aplicando estratégias com fundamento científico. Isto aplica-se principalmente quando se estudam medicamentos de origem biológica. Como tal, são investidos muitos esforços na seleção dos sistemas de teste e nas espécies animais com maior poder preditivo.

## Seleção de um modelo animal

A seleção de uma espécie animal baseia-se nas semelhanças entre as espécies animais e os seres humanos em aspetos tais como:

- farmacodinâmica (segurança, farmacologia);
- farmacocinética, e
- fisiologia e patofisiologia

A farmacodinâmica (a ação dos medicamentos no organismo) na espécie animal deverá ser comparável à dos seres humanos. Deverá ter-se em consideração o objetivo, a homologia estrutural (ascendência comum), a distribuição, as vias de comunicação celular e os efeitos do medicamento.

Para calcular as primeiras doses em ensaios clínicos iniciais e prever as doses terapêuticas em ensaios posteriores, os ensaios não clínicos recolhem informação sobre a farmacocinética (a ação do organismo no medicamento) do composto candidato. Os cálculos devem ser realizados com base

nos resultados dos estudos de toxicologia. No caso dos medicamentos biológicos, os cálculos baseiam-se normalmente na resposta do organismo ao medicamento.

Ao selecionar um modelo animal, é importante avaliar a fisiologia e a patofisiologia da espécie animal em questão comparativamente à dos seres humanos. Historicamente, foram utilizados animais saudáveis para prever a eficácia e a segurança em doentes que, devido ao fato de estarem doentes, têm a sua fisiologia alterada. Como tal, frequentemente, são atualmente utilizados modelos animais com a doença em questão em testes não clínicos. Deve ter-se especial cuidado ao extrapolar dados para grupos especiais como as populações pediátricas ou geriátricas, ou mulheres grávidas.

A escolha da espécie animal também depende de considerações práticas como a disponibilidade da espécie e se é fácil utilizá-la em ambientes e procedimentos laboratoriais padronizados. Costumam ser aplicados teste de diagnóstico antes de se selecionar a espécie animal.

Alguns exemplos de modelos animais incluem:

- rato (osteoporose, doenças inflamatórias, diabetes, obesidade, disfunção cardiovascular, doenças neurodegenerativas, cancros);
- macaco (osteoporose, doenças inflamatórias)
- porco (disfunções cardiovasculares como a hipertensão) e
- ratinho (cancros e algumas doenças genéticas)

## **Exemplos de modelos animais específicos**

Nos estudos de toxicidade gerais (estudos de toxicidade de dose repetida), o rato e o cão são uma escolha comum como modelo animal, exceto se não forem adequados devido a diferenças farmacodinâmicas, farmacocinéticas,

patofisiológicas.

Para os estudos de toxicidade reprodutiva, o rato é frequentemente escolhido para avaliação dos efeitos na fertilidade, desenvolvimento embriofetal e toxicidade pré-natal e pós-natal. O coelho é frequentemente escolhido como segunda opção para estudos sem roedores que avaliam o potencial de toxicidade embriofetal. Se estes não forem apropriados, e frequentemente, no caso de produtos de biotecnologia, poderão ser considerados primatas não humanos para estes estudos de toxicologia reprodutiva.

Os estudos de carcinogenicidade a longo prazo costumam utilizar o rato, ratinho ou hamster. As avaliações adicionais do potencial carcinogénico costumam utilizar ratos transgênicos em desenhos de estudo a curto prazo.

Outros tipos de estudos não clínicos abordam aspetos específicos de segurança como o potencial de dependência (roedores, primates), as vacinas (furões), a imunotoxicidade (ratinhos), a hipersensibilidade (porquinhos da índia) e a toxicidade cutânea/tópica (porcos).

Em alguns estudos, os modelos mais comuns não são aplicáveis. Nesses casos, o mais comum é substituir os rato pelo hamster, gerbo ou porquinho da índia. O cão pode ser substituído por mini porco, micro porco ou macaco.

Em alguns casos, principalmente quando se trata de medicamentos derivados de organismos vivos, não é possível estabelecer uma espécie animal "relevante" e preditiva, e, nesses casos, recomendam-se outras abordagens. Estas abordagens alternativas incluem a utilização de animais transgênicos relevantes que expressem o alvo humano ou a utilização de proteínas com as mesmas características estruturais e padrões genéticos (proteínas homólogas).

# Anexos

A2-2.02.2-V1.1