



Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

APLICAÇÃO DA MODELAGEM PBPK NA OTIMIZAÇÃO DOS ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Gabriel Victor Francisco da Silva¹; Jaci Guilherme da Rocha Costa¹; Emannuel Carlos Neris de Albuquerque²; Iago Dillion Lima Cavalcanti¹; Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira¹

¹Laboratório de bioquímica, iLIKA; Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Recife/PE

²Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Recife/Pe

Email do autor principal: gabriel.gvfs@ufpe.br

INTRODUÇÃO: Os ensaios pré-clínicos constituem uma etapa fundamental na descoberta de fármacos e exigem uma série de processos para avaliar a segurança, farmacocinética e eficácia das moléculas candidatas, antes de avançar para os ensaios clínicos. Tradicionalmente, esses ensaios são realizados por meio de testes em animais, envolvendo uma série de questões éticas, além do custo elevado e longo período de execução. Nesse contexto, os princípios dos 3Rs (*Replacement, Reduction e Refinement*) e iniciativas regulatórias têm impulsionado o uso de métodos alternativos. Com o avanço da tecnologia, surgem novas ferramentas que podem reduzir a dependência dos modelos animais e fornecer previsões farmacocinéticas mais robustas para apoiar a tomada de decisão. Dentre essas ferramentas, está a modelagem Physiologically-based-pharmacokinetic (PBPK), que consiste em uma ferramenta *in silico* capaz de simular o comportamento farmacocinético de fármacos, utilizando os parâmetros fisiológicos humanos. **OBJETIVOS:** Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, como o modelo PBPK pode contribuir para a redução do uso de animais e otimização dos ensaios pré-clínicos. **MATERIAL E MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada a partir de produções científicas indexadas nas bases de dados: ScienceDirect, PubMed e SciELO dos últimos 6 anos. Para a busca foram utilizados os descritores DeCS/MeSH: *Pharmacokinetics, Animal Testing Alternatives, In silico Modeling e Preclinical*, com operadores booleanos AND e OR. Na busca foram selecionados 17 estudos, dos quais 6 foram excluídos após a leitura do texto completo por não abordarem diretamente a modelagem PBPK no contexto dos ensaios pré-clínicos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os estudos demonstraram que o modelo PBPK é capaz de representar o organismo por compartimentos interligados pelo fluxo sanguíneo, integrando parâmetros fisiológicos, anatômicos e físico-químicos, para prever a farmacocinética da molécula de interesse. A principal aplicação identificada foi a extrapolação interespecífica, utilizada para prever parâmetros farmacocinéticos humanos a partir de dados obtidos de estudos com animais, contribuindo para otimização dos ensaios pré-clínicos, reduzindo a dependência dos modelos animais. Além disso, foram observadas aplicações relacionadas a variabilidade fisiológica,





genética e predição de interações medicamentosas. Um dos estudos utilizou o modelo para determinar doses personalizadas de um anti-inflamatório ao ser metabolizado por variações genéticas da CYP2C9, enquanto outro avaliou as possíveis interações entre um antineoplásico e substratos da CYP3A4 durante a submissão de um medicamento à FDA. Dessa forma, as predições do PBPK contribuem para a redução do número de animais necessários na etapa pré-clínica e para o refinamento do planejamento para seleção de doses e protocolos mais adequados. Apesar desses benefícios, o modelo não é substitutivo absoluto e apresenta limitações, pois depende de parâmetros precisos e confiáveis, nem sempre disponíveis, e necessidade de validação experimental. **CONCLUSÃO:** O modelo PBPK representa um avanço promissor na tecnologia farmacêutica por otimizar ensaios pré-clínicos, permitindo predições farmacocinéticas mais precisas, redução de custos e tempo de desenvolvimento, além de contribuir para aplicação dos princípios dos 3Rs. Entretanto, sua utilização ainda depende de dados experimentais confiáveis, validação rigorosa e integração com métodos complementares para assegurar confiabilidade nas predições e segurança no desenvolvimento de novos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Modelo PBPK. Métodos alternativos. Ensaios pré-clínicos

ÁREA TEMÁTICA: Tecnologia farmacêutica e desenvolvimento industrial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

LANCEROS PORRAS, K. D.; ALMEIDA ALVES, I.; ARAGON NOVOA, D. M. PBPK Modeling as an Alternative Method of Interspecies Extrapolation that Reduces the Use of Animals: A Systematic Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 1, p. 102–126, 2024. DOI: 10.2174/0929867331666230822102816.

FAIRMAN, K. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling: A promising tool for translational research and regulatory toxicology. **Current Opinion in Toxicology**, v. 23–24, p. 17–22, 2020. DOI: 10.1016/j.cotox.2020.03.001.

PAVLOVIC, E. et al. Beyond the cage: The rise and promise of non-animal models in biomedical research. **European Journal of Pharmacology**, v. 1019, 178686, 2026. DOI: 10.1016/j.ejphar.2026.178686.

SILVA, R. B.; SILVA, T. T. Princípio dos 3R como ética mínima na experimentação animal. **Revista Bioética**, v. 32, e3782PT, 2024. DOI: 10.1590/1983-803420243782PT.

BURGERS, E. J. et al. Towards a novel toxicity prediction pipeline, combining PBPK models and mechanistic cellular adversity models. **Toxicology**, v. 525, 154483, 2026. DOI: 10.1016/j.tox.2026.154483.

