

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica

DIOVANNA DOS SANTOS DE CARVALHO

**O PAPEL DA FARMACOCINÉTICA BASEADA EM FISIOLOGIA
(PBPK) NO REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS CONTRA COVID-
19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Araraquara, SP

2021

DIOVANNA DOS SANTOS DE CARVALHO

**O PAPEL DA FARMACOCINÉTICA BASEADA EM FISIOLOGIA
(PBPK) NO REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS CONTRA COVID-
19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Natália Valadares Moraes

Araraquara, SP

2021

C3310 Carvalho, Diovanna dos Santos de.
O papel da farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) no reposicionamento de fármacos contra COVID-19: uma revisão bibliográfica / Diovanna dos Santos de Carvalho. – Araraquara: [S.n.], 2021.
57 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação: Farmácia-Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Natália Valadares Moraes.

1. PBPK. 2. COVID-19. 3. Reposicionamento de fármacos I. Moraes, Natália Valadares, orient. II. Título.

Aos meus pais e aos meus irmãos que me apoiaram nesses longos anos de graduação e que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Natália, que durante todo o processo de confecção deste trabalho esteve à disposição, auxiliando e incentivando, para a obtenção dos resultados.

À esta universidade, seu corpo docente e colaboradores, por proporcionar um espaço de aprendizado que me permitiu chegar até aqui.

Ao grupo PET Farmácia e à Profa. Dra. Mara, que durante toda a graduação me incentivaram a ser uma profissional melhor e uma pessoa melhor.

Por fim, agradeço aos meus amigos e pessoas que, direta ou indiretamente auxiliaram nesta caminhada.

RESUMO

A Farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK, sigla em inglês para *Physiologically based Pharmacokinetics*) é uma ferramenta de modelagem e simulação matemática constituída por equações diferenciais que representam o movimento do fármaco ou xenobiótico nos diferentes tecidos de um organismo ao longo do tempo. Os modelos PBPK são construídos por meio de compartimentos que representam os diferentes tecidos e órgãos e ligados entre si pelo fluxo sanguíneo. Estes modelos permitem a predição de perfis de concentração plasmática e de parâmetros farmacocinéticos para uma determinada substância e/ou seus metabólitos para simular protocolos de tratamento em condições pré-estabelecidas e predizer o efeito de interações fármaco-fármaco, predizer a disposição cinética em populações especiais, dentre outras diversas aplicações. A pandemia de COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, estimulou toda a comunidade científica a buscar por tratamentos eficazes e seguros para a doença, apostando no reposicionamento de fármacos, devido a grande quantidade de informações já existentes. Neste sentido, a modelagem e simulação PBPK se mostra uma ferramenta muito vantajosa, pois permite a incorporação de informações de estudos clínicos disponíveis na literatura sobre o fármaco a ser reposicionado, informações sobre a doença e assim aprimorar modelos para aumentar a capacidade preditiva dos modelos. O objetivo deste trabalho de conclusão de curso foi revisar os dados da literatura relacionados ao uso da modelagem e simulação PBPK no reposicionamento de fármacos contra COVID-19. Foram revisados trabalhos relacionados ao uso de azitromicina, hidroxicloroquina, cloroquina e ivermectina, uma vez que estes fármacos foram considerados candidatos contra COVID-19. A modelagem e simulação PBPK associadas a estudos que relacionam quantitativamente a farmacocinética com biomarcadores de resposta (farmacocinética e farmacodinâmica (PK-PD)) são de grande relevância para avaliar a eficácia e segurança para o reposicionamento de fármacos e tem sido amplamente utilizada na busca de tratamentos para a COVID-19.

Palavras chave: PBPK. COVID-19. Reposicionamento de fármacos.

ABSTRACT

Physiologically based pharmacokinetics (PBPK) is a mathematical modeling and simulation tool consisting of differential equations to define drug or xenobiotic disposition in different tissues of an organism over time. PBPK models are built through compartments that represent the different tissues and organs linked by the blood flow. These models allow the prediction of plasma concentration profiles and pharmacokinetic parameters for a given drug and/or its metabolites to simulate treatment protocols under pre-established conditions and to predict the effect of drug-drug interactions, to predict the kinetic disposition in special populations, among other various applications. The COVID-19 pandemic, a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, encouraged the entire scientific community to seek effective and safe treatments for the disease, betting on the repositioning of drugs, due to the large amount of information that already exists. In this sense, PBPK modeling and simulation proves to be a very advantageous tool, as it accounts for information from clinical studies available in the literature, information about the disease to increase the predictive capacity of the models. The aim of this work was to review literature data related to the use of PBPK modeling and simulation in repositioning drugs against COVID-19. Studies related to the use of azithromycin, hydroxychloroquine, chloroquine and ivermectin were reviewed, since these drugs were considered candidates against COVID-19. PBPK modeling and simulation associated with studies that quantitatively relate pharmacokinetics with response biomarkers (pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK-PD)) are of great relevance to assess efficacy and safety for drug repositioning and it has been widely used in the search of new treatments for COVID-19.

Key-words: PBPK. COVID-19. Drug repositioning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática dos compartimentos de um modelo PBPK. A letra Q representa o fluxo sanguíneo órgão específico. Os modelos permitem avaliar a disposição cinética a partir de diferentes vias de administração e a administração oral e a intravenosa estão representadas na figura	13
Figura 2. Número de pedidos de novos fármacos por ano contendo análises baseadas em modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK). Modificado de GRIMSTEIN et al., 2019.....	15
Figura 3. Resposta Imune normal do sistema imune humano a infecção de SARS-CoV-2. Modificado de PEDDAPALLI et. al., 2021	20
Figura 4. Concentração de azitromicina predita nos pulmões para o regime Marseille, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center	27
Figura 5. Concentração de azitromicina predita nos pulmões para o regime Coalisão COVID-19 Brasil II, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center	29
Figura 6. Concentração de azitromicina predita nos pulmões para o regime Hospital Albert Einstein, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center	30
Figura 7. Concentração de cloroquina predita nos pulmões para o regime Malária aguda proposto pela OMS, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center	40
Figura 8. Simulação farmacodinâmica de cloroquina predita nos pulmões para o regime Malária aguda proposto pela OMS, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center.....	41
Figura .9 Concentração de hidroxicloroquina predita no fluido pulmonar para o regime Marseille, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center	42

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Simulações PBPK para AZM em diferentes regimes para tratamento da COVID-19.....	25
Tabela 2. Simulações PBPK para CQ e HCQ em diferentes regimes para tratamento da COVID-19.....	34
Tabela 3. Simulações PBPK para IVM em diferentes regimes para tratamento da COVID-19.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADME - Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AUC - Área sob a curva

AusPAR - Relatório de Avaliação Públicas Australiano

AZM - Azitromicina

BID - Duas administrações diárias

CIDC - Centro Holandês para Controle de Doenças Infecciosas

C_{max} - Concentração máxima

C_{min} - Concentração mínima

CQ - Cloroquina

CYP - Citocromo P 450

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EC₅₀ - Concentração eficaz para 50% da população

ECA - Enzima Conversora de Angiotensina

ELF - Fluido do endotélio pulmonar

FDA - *Food and Drug Administration*

GFR - Taxa de filtração glomerular

H1N1 - Influenza

HCQ - Hidroxicloroquina

IC₅₀ - Concentração inibitória para 50% da população

Ig - Imunoglobulina

IL - Interleucina

INF - Interferon

IST - Infecção sexualmente transmissível

IV - Intravenoso

IVIVE - Extrapolação *in vitro*–*in vivo*

IVM - Ivermectina

K_p - Coeficiente de partição tecido:plasma

LogP - Coeficiente de Partição

M:F - Proporção entre homens e mulheres

MOI - Multiplicidade de infecção

MRP - Proteína associada a multiresistência
NF-κB - Fator Nuclear κB
OATP - Peptídeo transportador de ânions orgânicos
OCT1 - Transportador de cátions orgânicos
OMS - Organização Mundial da Saúde
PBPK - Farmacocinética baseada em fisiologia
P-gp - Glicoproteína P
pH - Potencial hidrogeniônico
pKa - Constante de ionização ácida
Q - Fluxo sanguíneo órgão específico
QD - Uma administração diária
RNA - Ácido ribonucleico
SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave
TGI - Trato Gastrointestinal
TNF - Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELA	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	9
1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK)	12
1.2. Absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME)	16
2. OBJETIVO	19
3. EFEITOS DA COVID-19 NA DISPOSIÇÃO CINÉTICA DE FÁRMACOS	19
4. PBPK COMO FERRAMENTA NO REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS CONTRA A COVID-19	22
4.1. Azitromicina	23
4.2. Cloroquina e Hidroxicloroquina	32
4.3. Ivermectina	46
5. Considerações finais.....	48
6. Conclusão	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1. INTRODUÇÃO

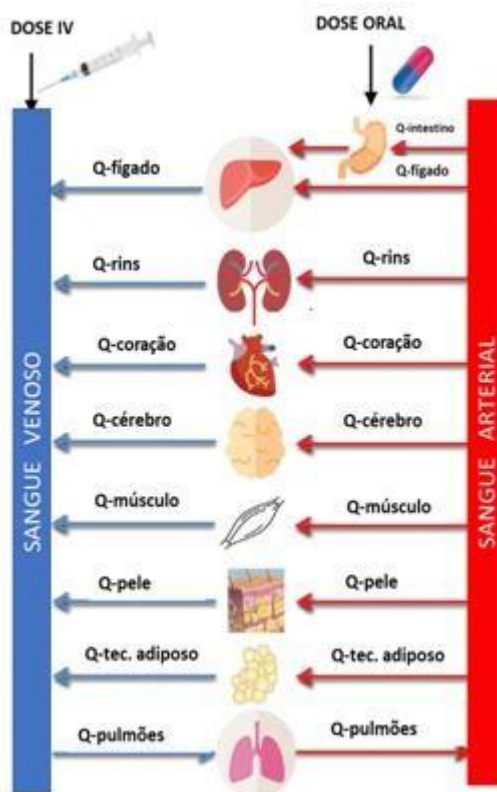
1.1. Farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK)

Modelos matemáticos são muito utilizados para compreender o movimento de uma substância no organismo humano e permitir a predição dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) de fármacos ou outros xenobióticos. Os modelos em Farmacocinética baseada em Fisiologia (PBPK, sigla em inglês para *Physiologically based Pharmacokinetics*) são construídos usando compartimentos com volumes definidos que representam os diferentes órgãos do organismo e interligados por fluxos que representam a circulação sistêmica. Classicamente, os modelos PBPK possuem como estrutura central a circulação sanguínea venosa e arterial e conecta os demais compartimentos, com fluxo constante de substâncias entre eles, e perfusão órgão-específica (Figura 1). Em alguns desses compartimentos, como fígado, rins ou intestino, podem ser inseridas constantes de eliminação para representar reações do metabolismo e nos rins, constantes para representar a excreção renal (JONES; ROWLAND-YEO, 2013).

Os modelos matemáticos em PBPK são complexos, construídos por uma série de equações diferenciais e baseiam-se em variáveis relacionadas ao fármaco, variáveis relacionadas a população e a definição de um protocolo clínico. Com relação aos dados da população, estes correspondem a dados anatômicos e fisiológicos organizados em compartimentos encontrados em número compatível com o número de órgãos de um organismo e incluem os dados de volume de tecido, fluxo sanguíneo, abundância e localização de enzimas, variáveis demográficas (idade, peso, altura), genótipo, taxa de filtração glomerular entre outros, organizados de forma mecanística e quantitativa. Com relação as informações do fármaco, estas contemplam parâmetros físico-químicos (peso molecular, coeficiente de partição octanol-água, coeficiente de dissociação de ácidos e bases), parâmetros de ligação no sangue (fração não ligada em proteínas plasmática e razão de concentração sangue:plasma), bem como parâmetros que descrevem os processos de ADME. Atualmente, é possível encontrar modelos de PBPK para diferentes espécies, sendo as principais humano, rato, camundongo e cachorro e os principais softwares disponíveis para modelagem e simulação PBPK são GastroPlus® (Simulation Plus),

Pk-SIM® (Open Systems Pharmacology) e SIMCYP® (Certara) (JONES; ROWLAND-YEO, 2013; ZHUANG; LU, 2016).

Figura 1 – Representação esquemática dos compartimentos de um modelo PBPK



Legenda: A letra Q representa o fluxo sanguíneo órgão específico. Os modelos permitem avaliar a disposição cinética a partir de diferentes vias de administração, as administrações oral (direita) e intravenosa (esquerda) estão representadas na figura.

A distribuição do fármaco para os tecidos nos modelos PBPK pode se dar de duas formas diferentes: a) distribuição limitada pela perfusão (fluxo sanguíneo), e; b) distribuição limitada pela permeabilidade. Na distribuição limitada pela perfusão, o movimento de pequenas moléculas lipofílicas permeáveis pela membrana celular é definido pelo fluxo sanguíneo nos tecidos que definirá a concentração do fármaco a ser distribuída a cada tecido até que se atinja uma fase estacionário, em que há o equilíbrio das concentrações intra e extracelular. Na distribuição limitada pela permeabilidade, a cinética é limitada pela permeabilidade do fármaco e é aplicada para moléculas grandes e polares, ou cuja distribuição é dependente de transportadores ativos. Neste caso, a membrana celular atua como uma barreira

difusional entre os meios extracelular e intracelular com participação ou não de proteínas transportadoras de fármacos (JONES; ROWLAND-YEO, 2013).

Para qualquer modelo PBPK, as seguintes premissas são consideradas: a) a soma dos fluxos sanguíneos de todos os tecidos de cada compartimento do modelo representa o débito cardíaco; b) a soma dos pesos individuais de cada órgão define o peso corporal dos indivíduos virtuais; e c) o balanço de massas do composto de interesse deve ser mantido (KUEPFER *et al.*, 2016).

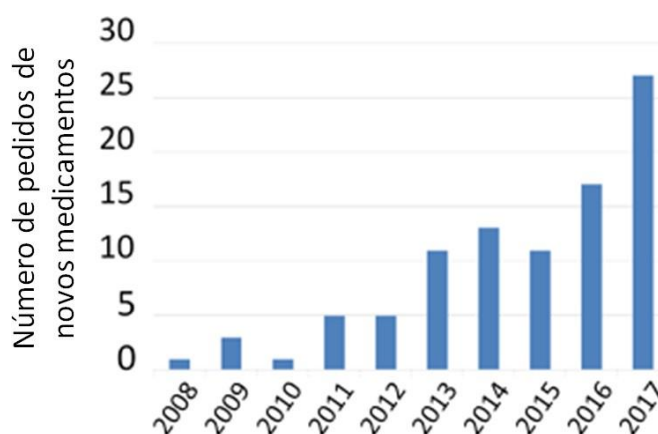
A etapa de modelagem PBPK pode ser descrita como um ciclo, no qual a primeira etapa é a construção do modelo a partir dos dados iniciais obtidos; a segunda etapa é a validação desse modelo, comparando os resultados obtidos com o modelo com resultados observados *in vivo*; a terceira etapa é compreender as diferenças observadas, identificar as variáveis de maior sensibilidade no modelo e, por fim refinar o modelo realizando alterações para adequá-lo às condições observadas em estudos clínicos (PETERS, 2012).

Os modelos PBPK também podem ser classificados de acordo com a forma de obtenção de dados para sua construção. Na abordagem *bottom-up* dados obtidos por experimentos *in vitro* são utilizados a fim de prever o comportamento *in vivo*. Já a abordagem *top-down* utiliza dados clínicos pré-existentes para a construção do modelo, sendo utilizado principalmente em estudos de reposicionamento de fármacos. O último tipo de abordagem é a *middle-out*, um misto dos dois tipos anteriores, onde os dados clínicos indisponíveis são substituídos por dados *in vitro*. A abordagem *middle-out* é de particular interesse, uma vez que os dados *in vitro* podem elucidar de forma mecanística e quantitativa os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação e permitem construir modelos de elevada capacidade preditiva (ZHUANG; LU, 2016).

De alguns anos para cá, a modelagem e simulação em PBPK se tornou uma importante ferramenta no desenvolvimento de fármacos e medicamentos. Em etapas iniciais do desenvolvimento de fármacos, a modelagem PBPK é útil para a predição de parâmetros farmacocinéticos usando as propriedades físico-químicas e dados de processos ADME realizados *in vitro* com uma série de candidatos a fármacos para avaliar a viabilidade farmacocinética ou realizar estudos de extrapolação de doses interespecies. Em etapas posteriores do desenvolvimento de fármacos e

medicamentos, a modelagem PBPK pode ser empregada para avaliar interações medicamentosas, predição de doses em populações especiais como pediatria, insuficiência renal, insuficiência hepática e gestação (SHARMA; FENNER, 2012). O desenvolvimento de fármacos e medicamentos baseado em modelos, que inclui a modelagem PBPK entre outras abordagens, pode reduzir o custo de desenvolvimento de um fármaco em até 50% (PETERS, 2012). De julho de 2008 a junho de 2017 a agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano responsável pela regulação e aprovação de medicamentos, revisou um total de 130 novos medicamentos em investigação e 93 pedidos de novos medicamentos (figura 2) contendo simulações PBPK (GRIMSTEIN *et al.*, 2019).

Figura 2. Número de pedidos de novos fármacos por ano contendo análises baseadas em modelagem farmacocinética com base fisiológica



Fonte: Modificado de GRIMSTEIN *et al.*, 2019.

Os modelos mais precisos fornecem uma estrutura mecanística e quantitativa da disposição cinética no homem. O modelo é considerado mecanístico quando permite prever de forma quantitativa os processos celulares e moleculares relacionados ao movimento dos fármacos no organismo. A qualidade estatística do modelo refere-se à predição da variabilidade inerente a cada processo e seu efeito na extrapolação *in vitro-in vivo* (IVIVE). Isso permite a obtenção de resultados que refletem a variabilidade na disposição cinética em diferentes populações. Em associação com modelos de farmacodinâmica, isso possibilita a predição de perfil de efeito e dose para um novo fármaco e auxilia a tomada de decisões para a

individualização da terapia farmacológica, por exemplo (JONES; ROWLAND-YEO, 2013).

Uma das grandes vantagens da modelagem e simulação PBPK é que torna essa técnica tão importante, é a possibilidade de realizar simulações capazes de mimetizar a variabilidade dentro de uma determinada população, como variabilidades genéticas, morfológicas e fisiológicas. Para tanto, utiliza-se das simulações de Monte Carlo, um método de amostragem estatística, aplicado a diversas áreas do conhecimento. O método foi definido por Halton (1970) para representar a solução de um problema como um parâmetro de uma população hipotética, aplicando uma sequência de números aleatória para obter uma amostra dessa população que permita a obtenção de estimativas estatísticas (PAULA, 2014). No contexto de PBPK as simulações de Monte Carlo utilizam da aleatoriedade para criar uma população hipotética capaz de representar a aleatoriedade presente em uma população real, respeitando suas proporções. Ainda, considerando que algumas das variáveis de entrada no modelo podem estar correlacionadas, como por exemplo, a massa de cada tecido e o peso corpóreo, a amostragem de Monte Carlo é dita correlacionada. Na amostragem de Monte Carlo correlacionada, indivíduos simulados com maiores valores de peso corpóreo terão maiores valores de massa de cada tecido, uma vez que essas variáveis estão correlacionadas. Assim, os indivíduos gerados aleatoriamente nas simulações de Monte Carlo correlacionada passam a representar, dentro da distribuição de cada variável de entrada, indivíduos com medidas realísticas e não randomicamente combinadas (NASSER, 2012).

1.2. Absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME)

A ação de fármaco no organismo está diretamente relacionada com os processos pelo qual atravessa antes e depois de chegar no tecido alvo, mais especificamente a absorção, distribuição, o metabolismo e excreção, processos esses dependentes tanto de características intrínsecas do fármaco quanto de características do organismo. Sendo assim, é de extrema importância que os processos ADME sejam considerados de forma mecanística no momento de desenvolver um modelo PBPK e incorporados com base em boas práticas de

modelagem e simulação, a fim de obter previsões compatíveis com os dados observados clinicamente.

A absorção de um fármaco pelo trato gastrointestinal (TGI) é um fenômeno complexo, com diversas etapas influenciadas por características intrínsecas ao fármaco e da formulação do medicamento final, ou por características do indivíduo ou população relacionados a fisiologia (SHARMA; FENNER, 2012). Propriedades físico-químicas do fármaco de estudo são consideradas, como o coeficiente de dissociação de ácidos (pK_a), o coeficiente de partição octanol água (LogP), o peso molecular e a solubilidade, importantes preditores da permeabilidade molecular. A permeabilidade intestinal pode ser predita a partir de parâmetros físico químicos, principalmente para fármacos em estágio inicial de desenvolvimento. Outra importante forma de prever a permeabilidade intestinal ocorre a partir de ensaios que determinam a permeabilidade aparente em células de Adenocarcinoma Clon humano (Caco-2). Os ensaios em células Caco-2 permitem caracterizar a participação do transporte passivo e ativo na permeabilidade aparente. Por fim, dados *in vivo* podem ser empregados para estimar a fração absorvida e tempo de latência (JONES; ROWLAND-YEO, 2013). Além disso, o processo de absorção oral de fármacos pode ser influenciado pelo metabolismo e o transporte de fármacos através das membranas intestinais e do fígado. Isso porque esses órgãos expressam enzimas e transportadores que podem limitar a fração da dose que atinge a circulação sistêmica e, portanto, podem influenciar na biodisponibilidade oral (JONES; ROWLAND-YEO, 2013).

A distribuição de um fármaco dentro dos diferentes compartimentos do organismo pode ser definida através do valor do coeficiente de partição tecido:plasma (K_p), parâmetro que descreve a razão entre a concentração total do composto no tecido e a concentração total do composto no plasma, no estado de equilíbrio. Este parâmetro representa o particionamento do fármaco nos tecidos devido à ligação a proteínas, constante de dissociação de ácidos e bases, aprisionamento lisossomal e dissolução lipídica (SHARMA; FENNER, 2012). Existem diferentes modelos usados no cálculo do K_p e os principais são o método corrigido de Poulin e Theil, o método de Rodgers e Rowland (R&R) e o método R&R com permeabilidade de íons. A descrição detalhada de cada um dos métodos pode ser

encontrada em trabalhos publicados (POULIN; THEIL, 2009) e o método selecionado para o modelo PBPK deve ser justificado.

Outro fator de grande importância para a distribuição de um fármaco nos tecidos, é a ligação a proteínas transportadoras no plasma ou nos tecidos. Além de interferir nos principais tecidos excretores, os transportadores demonstraram influenciar a distribuição em tecidos como pulmões, cérebro e coração. O impacto mais amplamente documentado é o da glicoproteína P (P-gp) na barreira hematoencefálica, limitando a penetração de vários fármacos de baixa permeabilidade intrínseca (SHARMA; FENNER, 2012).

As principais formas de eliminação de fármacos e xenobióticos ocorre por metabolismo, excreção renal e excreção biliar. O clearance intrínseco de cada órgão *in vivo* é um parâmetro extremamente importante para a construção do modelo, pois fornece informações sobre a eliminação. Para a maioria dos modelos de administração intravenosa (IV), assume-se que o clearance da substância ocorre apenas no fígado e rins. Neste modelo mais básico, a taxa de troca dos órgãos não eliminantes equivale à concentração de substância que entra no tecido, subtraindo a concentração que sai; e para os tecidos eliminantes corresponde à concentração que entra no tecido, subtraído da quantidade que retorna ao plasma e da que é eliminada (JONES; ROWLAND-YEO, 2013).

Os valores de clearance hepático, por exemplo, podem ser escalonados utilizando dados obtidos por sistemas *in vitro* e fatores de extrapolação. Culturas de microssomas ou hepatócitos são os principais sistemas *in vitro* utilizados para determinar o clearance intrínseco do fígado, o qual relaciona o clearance aparente *in vitro*, a fração não ligada da substância, a massa do órgão e, para microssomas, a concentração em miligramas de proteína microssomal por grama de fígado, ou para hepatócitos, a quantidade de células por grama de fígado (SHARMA; FENNER, 2012).

Devemos também considerar a importância dos transportadores nos processos de ADME. Diferentes transportadores têm diferentes efeitos sobre esses processos e, se desconsiderados, podem levar a construção de um modelo incompleto e que não prediz corretamente a ação da substância no organismo e, consequentemente, à uma super ou subestimação dos resultados. Transportadores

como OATPs (peptídeo transportador de ânions orgânicos), OCT1 (transportador de cátions orgânicos 1) e MRP-2 (proteína associada a multirresistência 2) são encontradas nas membranas dos hepatócitos e incorporadas a modelos PBPK a fim de melhorar a predição do clearance hepático. (SHARMA; FENNER, 2012)

2. OBJETIVO

Este trabalho de conclusão de curso teve por objetivo revisar a literatura recente que utilizaram a modelagem e simulação PBPK no reposicionamento de fármacos contra a COVID-19. Foram realizadas buscas na plataforma de dados PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) usando combinações dos seguintes unitermos “PBPK”, “COVID-19 treatment”, “azytromicin”, “hydroxychloroquine”, “chloroquine” e “ivermectin”. Foram utilizados como critérios de busca apenas os fármacos já aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil para outras indicações terapêuticas, o que caracteriza reposicionamento no tratamento contra COVID-19.

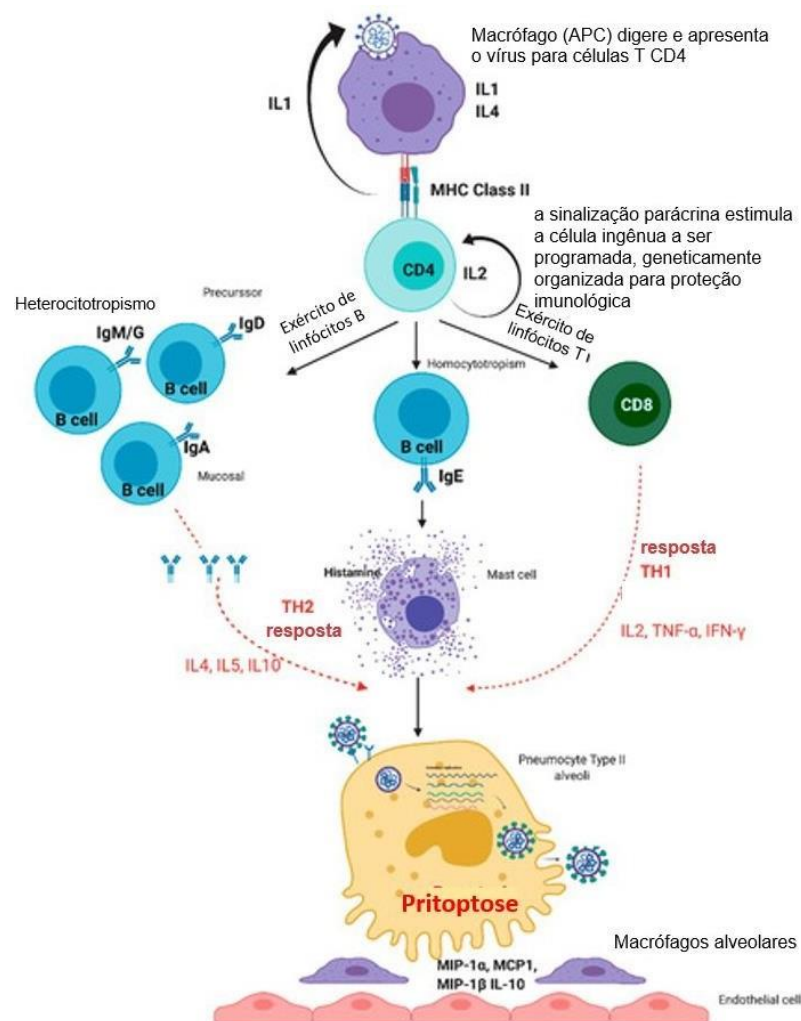
3. EFEITOS DA COVID-19 NA DISPOSIÇÃO CINÉTICA DE FÁRMACOS

A causa principal de morbidade e mortalidade por COVID-19 tem sido descrita como a resposta imune excessiva, resultando em hiperinflamação. O vírus SARS-Cov-2 entra no organismo através dos receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) e inicia seu processo de replicação, afetando o metabolismo de outras enzimas e transportadores celulares. A entrada do vírus e sua replicação nas células reduz a expressão de ECA2, consequentemente causando um desequilíbrio do sistema renina-angiotensina, influenciando na pressão sanguínea e no balanço fluído-eletrólito, o que causa inflamação e aumento da permeabilidade vascular nas vias aéreas (PEDDAPALLI *et al.*, 2021)

Em condições normais a resposta imune induzida é regulada pela presença do vírus. Quando ocorre a liberação do vírus da célula hospedeira, esta passa por um fenômeno conhecido como piroptose. A piroptose é um tipo de morte celular programada caspase-dependente que libera padrões moleculares e desencadeia uma resposta imune inata (GABRIEL *et al.*, 2017). Este tipo de morte celular está relacionado a infecções ou toxinas e pode ter características necróticas ou

apoptóticas, diferindo da segunda pela obrigatoriedade da presença da protease caspase-1, conhecida inicialmente por transformar precursores inativos de interleucina-1 (IL-1) e interleucina-18 (IL-18) em citocinas inflamatórias maduras, mas também responsável por iniciar a morte celular caracterizada pela ruptura da membrana plasmática e liberação desse conteúdo infamatório (PEDDAPALLI *et al.*, 2021)

Figura 3. Resposta imune normal do sistema imune humano a infecção de SARS-CoV-2



IgM - imunoglobulina M; CD4 - ; TH2; CD8 - ; IL - interleucina: . Fonte: Modificado de PEDDAPALLI *et. al.*, 2021

Durante a resposta imune inata, ocorre a indução da expressão de genes pró-inflamatórios por fatores como Fator Nuclear-kB (NF-kB) e, conseqüentemente, a liberação de citocinas e quimiocinas afim de atrair as células de defesa para o local

da infecção. Interferon (INF) α e INF- β bloqueiam a replicação viral e aumentam os mecanismos de efeito antiviral, entretanto, tanto o SARS-CoV-1 quanto o SARS-CoV-2 são capazes de produzir proteínas capazes de inibir a produção de INF- α , atrasando a resposta antiviral, e facilitando a replicação rápida e o estabelecimento do vírus.

Outra substância endógena relacionada ao sistema imune que vem demonstrando importância no desdobramento da COVID-19 é a histamina, liberada pela chegada da imunoglobulina (Ig) E nos receptores presentes nos macrófagos. Por possuir efeito imunomodulador, a histamina é capaz de agir sobre os receptores H4 de células do sistema imune presentes nos pulmões, por exemplo, e ativar outras biomoléculas como componentes do sistema Complemento (C) 3a e C5a e citocinas. Juntamente com ação da angiotensina II e vasopressina, a histamina contribui para inflamação, promovendo o deslocamento de células do sistema imune e citocinas para o local da infecção.

Segundo Peddapalli e colaboradores (2021), é importante definir estas alterações ocorridas durante o desenvolvimento da doença, pois 20% dos pacientes com COVID-19 evoluem para quadros severos devido a resposta imune excessiva. A produção precoce e exagerada de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), IL-6 e IL-1 β , é o fenômeno conhecido como tempestade de citocinas, responsável por causar a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e em alguns casos falência múltipla dos órgãos. Um quadro característico desses pacientes inclui a apresentação de citopenia, elevação da creatina, parâmetros de coagulação desordenados e aumento da proteína C-reativa (REDDY *et al.*, 2021).

A inflamação se inicia localmente, no tecido pulmonar, e se espalha para outros órgãos pela corrente sanguínea. Ocorre então um mecanismo compensatório, a fim de restaurar os tecidos e suas funções, mas pode acontecer o desenvolvimento de uma fibrose e uma disfunção persistente em órgãos como pulmões, rins, coração e fígado. Esta ativação do sistema imune e consequente liberação de citocinas pró-inflamatórias induz a supressão na expressão de enzimas do citocromo P450 (CYP) e de P-gp, através da indução da transcrição de fatores que reduzem sua abundância nos tecidos, como por exemplo NF-kB. Esta redução

influencia na farmacocinética de fármacos, por diminuir o número de transportadores e afetar o metabolismo (alterações em ADME) (REDDY *et al.*, 2021).

A redução na expressão de CYP ou de P-gp pode alterar a disposição cinética de fármacos e a magnitude dessas alterações depende das características do fármaco. Em razão da expressão de P-gp em diversos tecidos, a redução na sua atividade pode alterar a distribuição de fármacos nos tecidos. Por exemplo, a redução da atividade de P-gp pode implicar em maior penetração de seus substratos no sistema nervoso central. Além disso, quando estamos falando de pacientes com COVID-19, a modelagem PBPK pode ser de grande valia por permitir prever a concentração de fármaco livre no fluido de revestimento epitelial dos pulmões (ELF), uma vez que o ELF representa um dos tecidos alvo de maior interesse e está diretamente relacionado a atividade farmacológica contra SARS-Cov-2 (REDDY *et al.*, 2021).

Em seu trabalho, Reddy *et al.* (2021) realizou simulações PBPK com diversos fármacos que se mostravam candidatos a reposicionamento e já vinham sendo estudados em ensaios clínicos, com o objetivo de reunir dados sobre ADME, farmacocinética e farmacodinâmica, interações medicamentosas e eventos adversos desses candidatos. Dentre eles estavam antivirais, antineoplásicos, anti-inflamatórios e imunomoduladores, biológicos, antimaláricos e antidiabéticos. Os modelos foram utilizados para avaliar alterações na exposição dos diferentes fármacos na presença da tempestade de citocinas e das variações fisiológicas de diferentes populações como a idade, etnia e comprometimento hepático ou renal (PEDDAPALLI *et al.*, 2021; REDDY *et al.*, 2021).

4. PBPK COMO FERRAMENTA NO REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS CONTRA A COVID-19

O desenvolvimento de um medicamento para o tratamento para uma doença é um processo complexo, trabalhoso, demorado e que demanda elevados recursos financeiros, de infraestrutura e recursos humanos altamente capacitados. Durante uma pandemia como a da COVID-19, de um vírus completamente desconhecido a princípio, a busca por tratamentos farmacológicos tornou-se uma corrida contra o tempo. Nesse sentido, a modelagem PBPK desempenha um papel importante para

a auxiliar no desenvolvimento de tratamentos seguros e eficazes. Outra estratégia muito importante para aperfeiçoar esse processo foi a investigação de medicamentos já previamente aprovados para outras doenças, ou seja, o reposicionamento de fármacos, partindo do princípio que estes fármacos são conhecidamente seguros para o uso humano, pelo menos em algumas condições.

A seguir são apresentados os dados preditos por modelagem PBPK de diferentes estudos que investigaram o reposicionamento de azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina e, sempre que possível, estas informações foram comparadas com dados observados em estudos clínicos a fim de validar o modelo e empregá-lo para realizar previsões em protocolos não testados previamente ou em populações não avaliadas ou em associação com outros medicamentos que podem potencialmente alterar a disposição cinética.

4.1. Azitromicina

A azitromicina (AZM) é um antibiótico de amplo espectro da classe dos macrolídeos descoberto na década de 1980 e utilizado no tratamento de diversas infecções bacterianas, como infecções do trato respiratório superior (faringe e fossas nasais) e inferior (brônquios e pulmões), infecções de pele e tecidos moles, otite média aguda e infecções sexualmente transmissíveis (IST) não complicadas causadas pelas bactérias *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, desde que não concomitantes com sífilis (AZITROMICINA, 2008). Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da síntese proteica bacteriana através da ligação à subunidade ribossomal 50S e inibição da translocação de peptídeos. É eficaz contra algumas bactérias Gram-positivas e algumas bactérias Gram-negativas e várias atípicas. Também vem demonstrando potencial eficácia no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e sinusite, por meio da supressão de processos inflamatórios que podem contribuir para a inflamação das vias aéreas (AZITROMICINA, 2008; ECHEVERRÍA-ESNAL *et al.*, 2020).

A AZM é rapidamente absorvida pelo TGI e bem distribuída para os tecidos, atingindo concentrações de dez a cem vezes a concentração encontrada no plasma. A principal via de eliminação é a biliar, principalmente do fármaco inalterado, sendo a função renal responsável por apenas 4,5% da excreção total (Drugs.com, 2020a),

e assumindo maior responsabilidade em pacientes com insuficiência hepática, a fim de compensar o clearance diminuído (AZITROMICINA, 2008).

A azitromicina também mostrou inibir o crescimento do Zika vírus, Ebola, influenza e SARS-CoV-2 *in vitro*. O valor de concentração inibitória para 50% da população (IC₅₀) contra SARS-CoV-2 determinado *in vitro* foi de 2,12 µM (Touret *et al.*, 2020). Alguns dos estudos *in vitro* realizados para avaliar a atividade antiviral do fármaco tiveram resultados controversos. Em um dos ensaios realizados, a azitromicina demonstrou efeito antiviral isoladamente, com alto índice de seletividade. Um outro estudo demonstra que a azitromicina sozinha não é capaz de realizar esta atividade, porém a combinação com hidroxicloroquina é capaz de inibir a replicação viral, e já foi observado em estudos *in vivo* nos pulmões. A variação entre os dois estudos pode ser devido à diferença entre a multiplicidade de infecção (MOI), que indica a proporção de partículas virais para cada célula hospedeira no meio de cultura (0,002 para o primeiro estudo e 0,25 para o segundo), a linhagem celular, tempo de incubação e método analítico (ECHEVERRÍA-ESNAL *et al.*, 2020).

Também já se identificou ação imunomodulatória da AZM sobre diferentes pontos da cascata inflamatória. Atua diminuindo a hipersecreção de muco, mesmo quando não causado por infecções bacterianas, ajuda a relaxar células da musculatura lisa das vias aéreas contraídas e diminuir a hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias *in vitro* (ECHEVERRÍA-ESNAL *et al.*, 2020).

A partir das evidências preliminares, iniciou-se o desenvolvimento de estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança de AZM contra a COVID-19 *in vivo*, com diversos regimes posológicos e associações. Com o intuito de avaliar esses diferentes regimes e auxiliar no desenvolvimento de protocolos de ensaios clínicos, o COVID-19 Pharmacology Resource Center desenvolveu uma série de simulações PBPK em uma plataforma gratuita e online (tabela 1). Tal plataforma permite avaliar o perfil de concentração do fármaco em tecidos alvos ao longo do tempo em comparação com concentrações disponíveis obtidas *in vitro* por diferentes pesquisadores, tanto para o vírus de interesse (SARS-CoV-2) quanto para outros vírus semelhantes ou de interesse para a pesquisa clínica (SARS-CoV-1, Influenza A (H1N1), Zika vírus e vírus Ebola, como apresentado na Figura 4).

Tabela 1 - Simulações PBPK para AZM em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

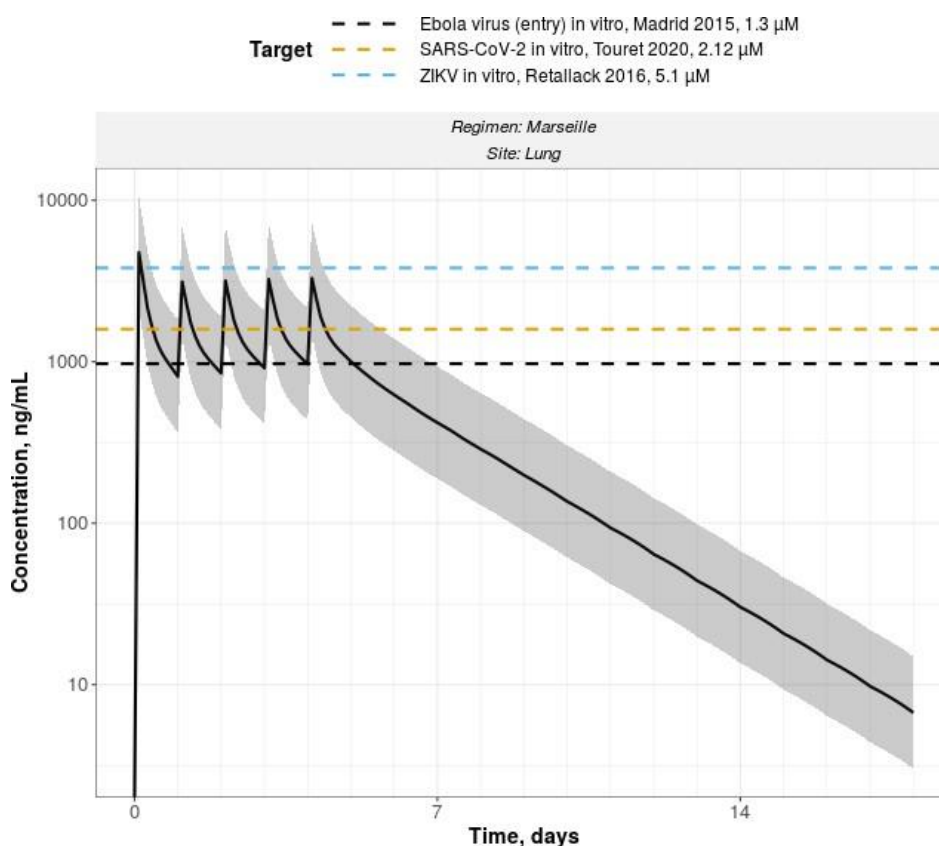
REGIME	POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Marseille (500mg no D0 + 250mg D1-D4)	Sim-NEurCaucasian; 10 ensaios c/ 10 participante; prop. M:F= 1:1; idade: 20-50 (A), 39-41 (B), 65-71 anos (C)	Avaliar concentração no tecido alvo	Sítio de ação visualizado = pulmão, acompanhamento de duas semanas; para A e B (muito semelhante) C_{min} média não consegue ultrapassar a concentração alvo (2,12 μ M) (Touret, 2020) durante o período administrado, mas C_{max} média ultrapassa; para a C, C_{min} chega muito perto de superar a concentração alvo; para todas as faixas etárias a concentração plasmática total não atingiu a concentração alvo.	COVID-19 Pharmacology Resource Center (2020)
Coalisão COVID-19 Brasil II (NCT04321278) (D1-D10 500mg QD)	Sim-NEurCaucasian; 10 ensaios c/ 10 participante; prop. M:F= 1:1; idade: 20-50 (A), 39-41 (B), 65-71 anos (C)	Avaliar concentração no tecido alvo para regime Coalisão COVID-19 Brasil II (NCT04321278)	Sítio de ação visualizado = pulmão, acompanhamento de duas semanas; para A, C_{min} média é capaz de ultrapassar a concentração alvo (2,12 μ M) (Touret, 2020) aproximadamente na metade do regime terapêutico; concentrações se mantêm acima dessa concentração até o dia seguinte a última administração; as simulações com B obtiveram resultados semelhantes, sendo que a concentração no tecido pulmonar se manteve até dois dias após última administração; para C C_{min} média supera a concentração alvo a partir do segundo dia e se mantêm até o dia doze.	COVID-19 Pharmacology Resource Center (2020)
Hospital Israelita Albert Einstein (NCT04329572) (500mg D0 - D4)	Sim-NEurCaucasian; 10 ensaios c/ 10 participante; prop. M:F= 1:1; idade: 20-50 (A), 39-41 (B), 65-71 anos (C)	Avaliar concentração no tecido alvo para regime Hospital Israelita Albert Einstein (NCT04329572)	Sítio de ação visualizado = pulmão, acompanhamento de duas semanas; C_{min} média supera concentração alvo depois do terceiro dia e permanece superior até D5 apenas (última dose em D4) para A e B; para C há maior acúmulo do fármaco no tecido alvo, com C_{min} média superando a concentração alvo a partir de D2 e se mantendo superior de metade D6; regime não possui dose de ataque;	COVID-19 Pharmacology Resource Center (2020)

Tabela 1 - Simulações PBPK para AZM em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

REGIME	POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Coalisão I COVID-19 (500 mg D0 - D6)	Sim-NEurCaucasian; 10 ensaios c/ 10 participante; prop. M:F= 1:1; idade: 20-50 (A), 39-41 (B), 65-71 anos (C)	Avaliar concentração no tecido alvo para regime Coalisão I COVID-19	Sítio de ação visualizado = pulmão, acompanhamento de duas semanas; para A e B C_{min} média alcança concentração alvo em ~D3 e se mantém superior até D7; para C, C_{min} média supera a concentração alvo no D2 e se mantém superior até ~D9	COVID-19 Pharmacology Resource Center (2020)
D1 500mg QD; D2-D5 250mg QD	Paciente com comprometimento renal grave, total de 100 indivíduos de 20 a 80 anos (50%mulheres)	Demonstrar que o acúmulo de AZM nos pulmões é sensível a variações do pH (pode ser alterado em pacientes com COVID-19)	Os valores de C_{max} preditos para ELF e pulmão foram consistentes com observado; a diminuição do pH não causou alterações na exposição plasmática, mas um aumento de 2,7x esperado para C_{max} é esperado para o pulmão	YEO et al. (2020).

QD - uma administração ao dia; BID - duas administrações ao dia; proporção M:F - proporção entre homens e mulheres; C_{min} - concentração mínima; C_{max} - concentração máxima; ELF - fluido de revestimento epitelial; D - dia; Sim-NEurCaucasian - indivíduo saudável caucasiano europeu presente na biblioteca da plataforma Simcyp

Figura 4. Concentração de azitromicina predita nos pulmões para o regime Marseille, usando a plataforma PBPK online *COVID-19 Pharmacology Resource Center*



Faixa etária: 20 – 50 anos; proporção entre homens e mulheres de 1:1; A linha cheia preta representa a mediana das concentrações preditas, enquanto a região sombreada representa os valores preditos para toda a população simulada. Fonte: COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020a.

Para a azitromicina o primeiro regime simulado corresponde a um dos mais aplicados em ensaios clínicos, o regime de Marseille, proposto por Gautret *et al.* (2020), que consiste em 500 mg no primeiro dia, seguido de 250 mg uma vez ao dia por mais quatro dias. A princípio alguns pesquisadores relataram eficácia desse regime quando em associação com hidroxicloroquina para pacientes hospitalizados na França, onde o uso dessa terapia combinada resultou na recuperação total dos seis pacientes com casos graves após seis dias de tratamento, enquanto pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina (dez pacientes) ou o grupo controle (16 pacientes) tiveram resultados menos satisfatórios. Entretanto, este estudo possui muitos vieses, tamanho amostral muito reduzido e alguns deles não têm seus resultados divulgados por diferentes motivos (paciente decidiu interromper o

tratamento, efeitos adversos ou transferência para outra unidade de tratamento). Portanto, outros ensaios clínicos foram iniciados a fim de confirmar estes resultados (GAUTRET *et al.*, 2020)

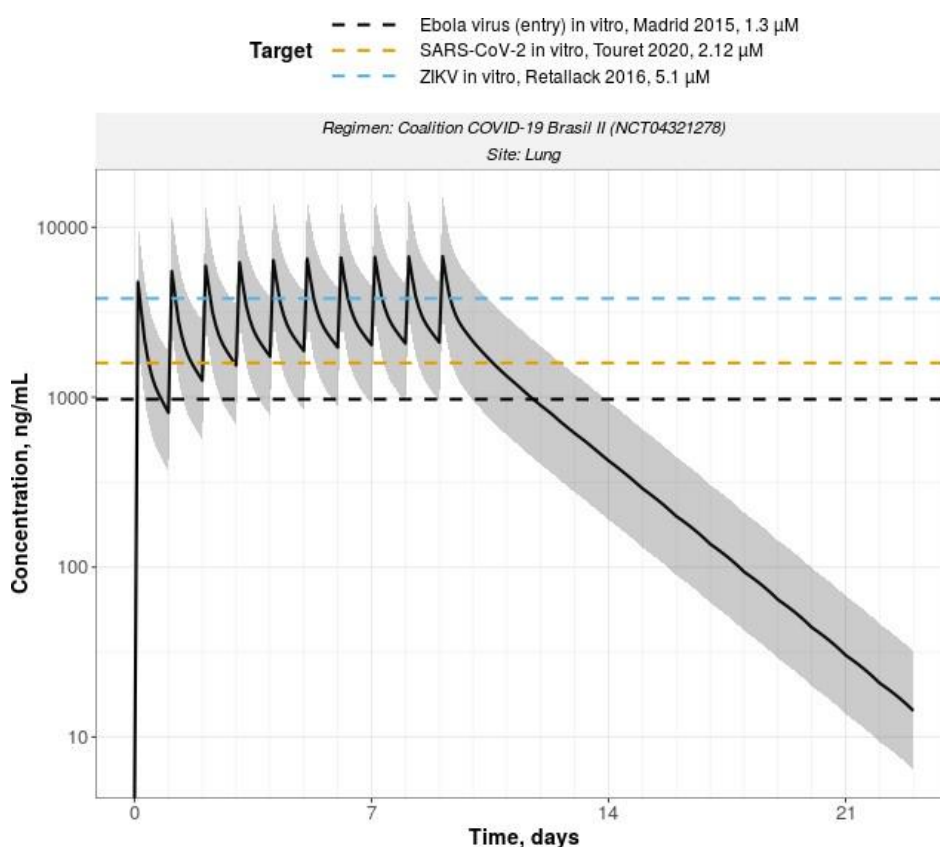
Na simulação do modelo PBPK realizada pelo *COVID-19 Pharmacology Resource Center*, utilizou-se voluntários saudáveis, não levando em consideração populações especiais (extremos de idade, comorbidades, interações) ou variações na disposição cinética decorrentes da COVID-19, após a administração a concentração média de azitromicina obtida no tecido pulmonar para pacientes de 20 a 50 anos de idade é superior à concentração alvo obtida em experimentos *in vitro* para SARS-CoV-2 por Touret (2020), de 2,12 μM . Entretanto, a concentração plasmática média nos indivíduos virtuais não se mantém acima do valor de IC_{50} até a administração da próxima dose. Logo após a administração da última dose a concentração diminui em poucas horas, atingindo valores inferiores à concentração alvo (COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020a).

Outro estudo utilizando o mesmo regime terapêutico foi realizado por Yeo *et al.* (2020) e objetivava avaliar a influência das alterações de pH dos pulmões no acúmulo de fármaco neste órgão, visto que pacientes com COVID-19 podem apresentar alterações desse tipo. Neste estudo observou-se que os valores preditos para concentração plasmática não foram alterados pela variação de pH. As predições mostraram aumento na concentração máxima (C_{max}) predita para o pulmão de aproximadamente 2,7 vezes maior que o valor predito para o indivíduo saudável, devido ao aumento de ionização do fármaco nos pulmões em pacientes com COVID-19. Avaliando a concentração total predita para os pulmões, o regime posológico é capaz de atingir concentrações comparáveis à IC_{50} descrita por Touret (2020). Entretanto, a fração livre predita do fármaco no pulmão é consideravelmente menor que a concentração medida, podendo variar muito o efeito esperado (YEO *et al.*, 2020).

O *COVID-19 Pharmacology Resource Center* também avaliou o regime proposto pela Coalisão COVID-19 Brasil II (NCT04321278), em que se administra 500 mg de AZM uma vez ao dia, durante 10 dias. Para este regime simulado para a população adulta saudável com idade entre 20 e 50 anos a concentração mínima (C_{min}) média nos pulmões é capaz de superar a concentração alvo proposta por

Touret et al. (2020) citada anteriormente e grande parte dos indivíduos simulados foram capazes de alcançar concentrações pulmonares de 1 a 5 vezes superior a IC_{50} . Entretanto, a porcentagem de indivíduos que mantém concentrações superiores à concentração alvo reduz consideravelmente após o fim das administrações, chegando ao décimo quarto dia com praticamente todos os indivíduos apresentando concentrações pulmonares inferiores a IC_{50} de Touret et al. (2020) (Figura 5, COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020a; TOURET *et al.*, 2020).

Figura 5. Concentração de azitromicina predita nos pulmões para o regime Coalisção COVID-19 Brasil II, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center

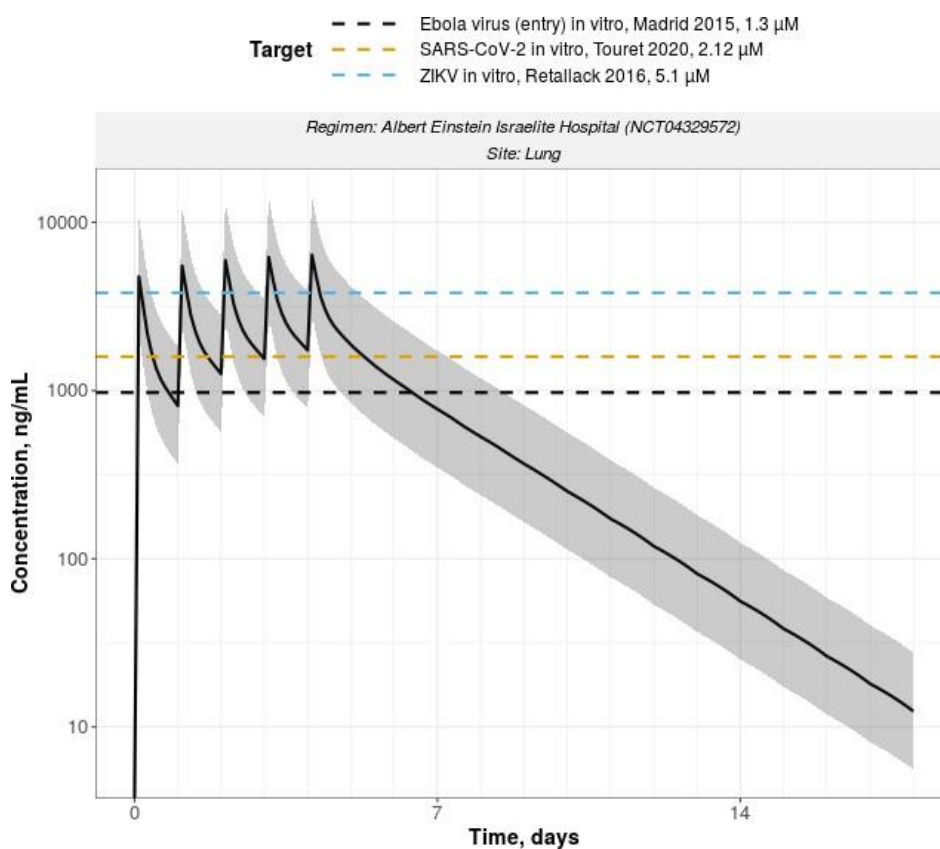


Faixa etária: 20 – 50 anos; proporção entre homens e mulheres de 1:1; A linha cheia preta representa a mediana das concentrações preditas, enquanto a região sombreada representa os valores preditos para toda a população simulada. Fonte: COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020a.

Outro regime avaliado proposto e investigado aqui no Brasil foi o do Hospital Albert Einstein (NCT04329572), em que também se administra 500 mg de AZM uma vez ao dia, porém por um período mais curto, de cinco dias. Os dados obtidos com a

simulação em indivíduos saudáveis de 20 a 50 anos são semelhantes aos encontrados para o regime da Coalisão COVID-19 Brasil II, mas como a duração do tratamento é menor, o tempo em que a concentração permanece superior a IC₅₀ alvo também é menor (Figura 6, COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020a; TOURET *et al.*, 2020).

Figura 6. Concentração de azitromicina predita nos pulmões para o regime Hospital Albert Einstein, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center



Faixa etária: 20 – 50 anos; proporção entre homens e mulheres de 1:1; A linha cheia preta representa a mediana das concentrações preditas, enquanto a região sombreada representa os valores preditos para toda a população simulada. Fonte: COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020a.

Outra informação importante que foi possível evidenciar com as simulações do *COVID-19 Pharmacology Resource Center* diz respeito à farmacocinética da AZM na população idosa. Para indivíduos com idade entre 65 e 71 anos, o acúmulo de fármaco no tecido alvo é maior, sendo possível atingir a concentração alvo em menor tempo e mantê-la por maior tempo após a última administração quando

comparado ao mesmo regime para populações mais jovens (20-50 anos e 39-41) (COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020a)

Uma revisão realizada por Echeverría-Esnal *et al.* (2020), que analisou estudos clínicos que incluíam AZM no tratamento tanto da infecção por COVID-19, quanto de outros vírus, associada ou não a outros fármacos, identificou que a AZM tem função antiviral *in vitro* contra SARS-Cov-2, atuando em diferentes pontos do ciclo viral. Porém, a atividade imunomoduladora se mostrou importante na melhora do quadro clínico de pacientes com quadros graves de COVID-19, devido a capacidade de regulação negativa da produção de citocinas pró-inflamatórias e manutenção da integridade das células epiteliais pulmonares, o que é importante para evitar fibrose pulmonar e preservar a saúde do órgão, acelerar a recuperação do paciente e diminuir o risco de sequelas. Entretanto, a revisão afirma que ainda não existem dados suficientes sobre a AZM que possibilitem assumi-la como o tratamento mais adequado (ECHEVERRÍA-ESNAL *et al.* 2020).

Outra questão muito importante é a definição da dose eficaz e segura, que ainda é desconhecida, bem como a avaliação da necessidade de ajuste de dose em populações especiais. A dose mais frequentemente utilizada de AZM em estudos clínicos contra COVID-19 é a de 500 mg. Contudo, se o efeito desejado é a imunomodulação, pode ser que doses menores sejam capazes de atingir concentrações adequadas no tecido alvo (ECHEVERRÍA-ESNAL *et al.* 2020)

Nos estudos clínicos realizados até o momento, a AZM foi frequentemente administrada em associação com hidroxicloroquina. Essa associação não se mostrou muito eficaz para o tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2, além de provocar grande preocupação relacionada a segurança do paciente, visto que a associação tem como efeito adverso o aumento do risco de alterações no ritmo cardíaco, antes considerado raro (Drugs.com, 2020a; ECHEVERRÍA-ESNAL *et al.*, 2020). Ainda não existem estudos com evidências convincentes da eficácia de AZM contra COVID-19 e que relacionem farmacocinética-farmacodinâmica de forma a definir qual o alvo terapêutico contra COVID-19 *in vivo*. A partir de dados como esses, as simulações PBPK para AZM serão de grande importância na proposição do melhor regime terapêutico para populações especiais e interações fármaco-fármaco com AZM.

4.2. Cloroquina e Hidroxicloroquina

A cloroquina (CQ) e seu derivado, a hidroxicloroquina (HCQ), são fármacos antimaláricos da classe das aminoquinolonas, utilizados tanto para o tratamento quanto para a profilaxia da infecção do parasita *Plasmodium* sp. podendo ser associado a primaquina para o tratamento de infecções resistentes. Também pode ser usado no tratamento da amebíase hepática, porém apenas quando há restrições ao uso do metronidazol ou outros fármacos da mesma classe. É indicado no tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (PASTICK *et al.*, 2020).

Contra o parasita, as aminoquinolinas se ligam a DNA e RNA-polimerase, interferindo no metabolismo e utilização da hemoglobina pelos parasitas. O fármaco também se concentra nas vesículas ácidas do parasita, aumentando o pH interno, e inibindo o crescimento do parasita. O efeito antiviral investigado ainda não é totalmente compreendido. Segundo Wang (2020, apud QUEIROZ, 2020), a hipótese é de que as aminoquinolonas são capazes de alterar o pH na superfície da membrana celular e inibir a fusão viral, além de inibir a glicosilação de proteínas virais (DUGS.com, 2020b). A atividade anti-inflamatória da hidroxicloroquina se dá pela inibição da interação antígeno-anticorpo e inibição da síntese de IL-1 e IL-6, importantes na hiperinflamação (REUQUINOL, 2020; QUEIROZ *et al.*, 2020).

Estes fármacos são capazes de gerar um grande número de efeitos adversos, associados principalmente ao uso contínuo, como desconforto gástrico, hipoglicemia, toxicidade cardiovascular crônica (como exemplo o prolongamento do intervalo de QT, que se refere ao tempo entre a despolarização e a repolarização ventricular, resultando na contração e relaxamento do mesmo), agranulocitose reversível, anemia aplásica, hepatite, aumento de enzimas hepáticas e retinopatia (irreversível). Entretanto, o uso de HCQ está associado com menor frequência e intensidade das reações adversas que a CQ, e por isso é considerada mais segura (PASTICK *et al.*, 2020).

A hipótese de que CQ poderia ser eficaz no combate da SARS-CoV-2 partiu de estudos anteriores que estudavam sua ação antiviral contra SARS-CoV-1, um vírus que compartilha 79% de semelhança genética com SARS-CoV-2. Estudos sugerem que a CQ e a HCQ inibem a entrada do vírus na célula impedindo sua

ligação ao receptor ECA-2 pela inibição da glicosilação terminal. Além disso, em razão do acúmulo das aminoquinolonas em endossomos e lisossomos, poderiam aumentar o pH interno das organelas e resultar na degradação de proteínas essenciais para a replicação e propagação viral (PASTICK *et al.*, 2020).

O primeiro estudo a propor regimes de CQ e HCQ para o tratamento da COVID-19 foi o de Yao *et al.* (2020), que analisou um regime para CQ e cinco para HCQ, utilizando PBPK para simular a concentração do fármaco no pulmão, sangue e plasma. A hipótese surgiu a partir de informações de ensaios *in vitro*, que mostravam que os valores de IC_{50} destes fármacos contra SARS-CoV-2 (tabela 2). Este estudo demonstrou que HCQ em baixa dose (400 mg BID no primeiro dia seguido de 200 mg BID por mais quatro dias) seria o melhor regime terapêutico, visto que este regime era capaz de atingir IC_{50} para atividade antiviral contra SARS-CoV-2. Além disso, levando em consideração que há a possibilidade de a infecção progredir para uma tempestade de citocinas, o estudo recomendou a associação de um fármaco anti-inflamatório para ajudar no controle desse quadro em pacientes graves (YAO *et al.*, 2020).

Tabela 2 - Simulações PBPK para CQ e HCQ em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

	REGIME	POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
HCQ e CQ	A= CQ (D1-D10 500mg BID); B= HCQ (D1 800mg + 400mg; D2-D10 400mg QD); C= HCQ (D1 600mg BID; D2-D10 400mgQD); D= HCQ (D1 600mg BID; D2-D10 200mg BID); E= HCQ (D1 400mg BID; D2-D10 200mg BID); F= HCQ (D1 400mg BID; D2-D5 200mg BID)	Voluntário sadio; voluntário chinês sadio; pediátrica	Definir um regime de dose eficaz e segura para o tratamento da COVID-19 para estas populações	Após as simulações recomendou-se o uso concomitante de HCQ (400mg 2x/dia D1, 200mg 2x/dia D2-D5) e um anti-inflamatório para ajudar na mitigação da tempestade de citocinas.	YAO <i>et al.</i> , 2020.
CQ	A= D1-D2 600mg; D3 300mg; B= D1 600mg + 300mg 6h depois; D2-D3 300mg QD; C= D1 1200mg; D2- D10 300mg QD; D= D1-D10 600mg BID; E= D1-D4 300mg; 300mg 1x por semana por 30 dias; F= D1-D4 300mg; D5-D30 150mg	Paciente com comprometimento renal grave, total de 100 indivíduos de 20 a 80 anos (50% mulheres)	Demonstrar que o acúmulo de CQ, HCQ e AZM nos pulmões é sensível a variações do pH (pode ser alterado em pacientes com COVID-19)	Quando comparado com EC50 para inibição, todos os regimes obtiveram exposição suficiente em D1, mas apenas o regime D atingiu a exposição alvo de EC90; A diminuição do pH de 6,7 para 6,0 no pulmão causou o aumento da exposição de CQ neste órgão em 20 vezes devido ao aumento na ionização das substâncias; fração livre predita no pulmão é menor que a medida.	YEO <i>et al.</i> , 2020.
CQ	administração aguda para malária FDA = D0 1000mg + após 6/8h 500mg; D1-2 500 mg	Voluntários saudáveis. Simulações 10 ensaios x 10 indivíduos. idade variando: 20-50; proporção M:F = 1:1.	Avaliar a concentração de CQ no tecido alvo para o regime de administração aguda para malária FDA	Logo após a primeira administração atinge-se uma concentração de fármaco no tecido pulmonar muito superior a EC50 <i>in vitro</i> = 5,47µM (Yao <i>et al.</i> , 2020) (até 5x maior para aproximadamente 50% dos indivíduos em D2); para os dias seguintes de 1-5x maior até D14; concentração plasmática não atinge valor de EC50.	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020b.

Tabela 2 - Simulações PBPK para CQ e HCQ em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

	REGIME	POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
CQ	Administração aguda para malária OMS =1250mg; D0 e D1seguido de 625 mg no D2	Voluntários saudáveis. Simulações 10 ensaios x 10 indivíduos; idade variando: 20-50; proporção M:F = 1:1.	Avaliar a concentração de CQ no tecido alvo para o regime de administração aguda para malária OMS	Logo após a primeira administração atinge-se uma concentração de fármaco no tecido pulmonar muito superior (até 5x maior) à concentração alvo para SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> , de 5,47µM (Yao <i>et al.</i> , 2020) e se mantém até D13; concentração plasmática não atinge valor de EC50.	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020b.
CQ	Dose pediátrica licenciada = D1=10mg/kg seguido após 6h por 5mg/kg; D2-D5 = restante da dose máxima de 3300mg (dose máxima definida pelo CIDC) dividida igualmente (BID); dose de adulto = 8mg/kg seguido após 12h por 4mg/kg; D2-D5 restante da dose máxima de 3300mg dividida igualmente BID	Crianças divididas em 4 grupos: 0 -1 mês; 1 - 6 meses; 6 meses a 5 anos; 5 - 12 anos; Simulações realizadas em 10 ensaios usando 40 indivíduos cada para cada faixa etária	Identificar uma dose eficaz e segura para população pediátrica	Simulações com a mesma dose dos adultos (mg/kg para peso médio = 75kg) para modelos das pop. pediátricas para calcular a razão entre AUCadulto/AUCpediátrico por faixa etária, definindo dose mais adequada para cada faixa etária; observou-se que as doses para crianças de 6 meses a 12 anos estava subestimada; para RN é necessário a redução da dose.	VERSCHEIJDE N <i>et al.</i> , 2020.

Tabela 2 - Simulações PBPK para CQ e HCQ em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

	REGIME	POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
CQ	A = antimalárico padrão (D1 1000mg+500mg D2-3 500mg QD); B = artrite reumatoide (D1-10 500mg QD); C = tratamento clínico efetivo aparente (D1-7 500mg BID); D = pacientes agudos (D1 750mg BID D2-5 500mg BID); E = pacientes moderados (D1 750mg, 500mg D2-3 500mg BID D 4-5 250mg BID); F = Populações especiais (D1-5 250mg BID))	Regimes de A a E simulados em voluntários chineses saudáveis e regime F voluntários saudáveis chineses, crianças (0-17 anos), mulheres grávidas (2º trimestre), idosos (65 - 98 anos) e pacientes com insuficiência renal e hepática	Definir um regime de dose eficaz e segura para o tratamento da COVID-19 para estas populações	O modelo sugere acúmulo de CQ nos tecidos; também mostram que CQ pode ficar retida nos tecidos por longo período após interrupção da dosagem; Para populações especiais deve-se avaliar relação exposição/segurança, já que atividade enzimas hepáticas e taxa de filtração glomerular (GFR) podem estar alteradas, porém mesmo que CQ foi quase todo eliminado pelo metabolismo de CYP e secreção renal, mudanças drásticas nesses mecanismos não levaram a aumento significativo na exposição. Para idosos, pacientes com disfunção renal e gestantes (sugerido regime F); para crianças, pacientes com função renal e hepática comprometidas, a exposição pode aumentar drasticamente.	CUI <i>et al.</i> , 2020.
HCQ	Regime Marseilles (D1-D10 200mg TID)	Paciente com comprometimento renal grave, total de 100 indivíduos de 20 a 80 anos (50% mulheres).	Demonstrar que o acúmulo de CQ, HCQ e AZM nos pulmões é sensível a variações do pH (pode ser alterado em pacientes com COVID-19)	A mudança no pH do pulmão não resulta em uma mudança na expansão plasmática, mas leva a um aumento do acúmulo em 4 vezes valor de EC50 no pulmão devido ao aumento na ionização das substâncias (predito para indivíduo com comprometimento renal de 30%), concentração de fármaco ligado atinge Cmin de EC50 para inibição em D3 e EC90 no último dia (D10); fração livre predita no pulmão é menor que a medida.	YEO <i>et al.</i> , 2020.

Tabela 2 - Simulações PBPK para CQ e HCQ em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

	REGIME	POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
HCQ	Regime A = 600mg BID no D1, 200mg BID D2-D5	Voluntário caucasiano saudável, geriátrica (65-75, 75-85 e 85-95) com e sem comprometimento hepático (65-70) e/ou renal (65-75 e 75-85) ou usando moduladores enzimáticos fortes, cirrose A, B e C, comprometimento renal GFR 30-60 ml/min, gestante (sem. 13, 25 e 37), pediátrica (0-1 mês, 1-6 meses, 6 meses-2 anos, 2-6, 6 e 12-17 anos); todas as simulações tinham 10 tentativas c/ 10 indivíduos;	Otimização de uma dose específica para populações especiais; prever efeito de uso de medicações concomitantes na farmacocinética de HCQ	População geriátrica teve exposição semelhante a pop. adulta saudável, mas quando a pop geriátrica possui comprometimento hepático e renal, a exposição plasmática diminui; pop. comprometimento hepático (20-50 anos) tem aumento exposição plasmática comparado a pop. Voluntários saudáveis; para gestantes tem diminuição da exposição; na população pediátrica AUC e Cmax, para regime A, aumenta à medida que a idade diminui --> simulação ajuste de dose para peso = calculado baseado na exposição da pop. base; da interação com inibidores enzimáticos (CYP 3A4, 2C8 e 2D6) para pop. base não afeta a exposição significativamente, mas na pop geriátrica ocorre o aumento de até 56% na exposição (crescente com aumento da idade).	ZHANG <i>et al.</i> , 2021
HCQ	Regime Malária aguda (800mg D0 seguido de 400mg 6/8h após, 400mg D1-2)	Sim-NEurCaucasian. Simulações 10 ensaios x 10 indivíduo; idade variando: 20-80; proporção M:F = 1:1.	Avaliar a concentração de HCQ em diferentes tecidos para o regime Malária aguda (800mg D0 seguido de 400mg 6/8h depois + 400mg D1-2)	A dose administrada não foi suficiente para atingir a concentração alvo definida por Yao (2020) para SARS-CoV-2 (0,72 µg) no plasma não ligado a proteínas; para fluido pulmonar a concentração é capaz de atingir EC50 e se mantém por mais de 14 dias (1-5 vezes maior que EC50 ou superior, para praticamente 100% dos indivíduos); para tecido pulmonar a concentração alcançada é superior a 5x a EC50 para quase 100% dos indivíduos até após D14; para sangue no pulmão a concentração média é capaz de superar a concentração alvo e se mantém até ~D12;	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c

Tabela 2 - Simulações PBPK para CQ e HCQ em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

	REGIME	POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
HCQ	Regime Barcelona (D0 = 800mg + 400mg D1-D3)	Sim-NEurCaucasian. Simulações 10 ensaios x 10 indivíduos. idade variando: 20-80; proporção M:F = 1:1.	Avaliar concentração de HCQ em diferentes tecidos para o regime Barcelona	A dose administrada não foi suficiente para atingir EC50 por Yao (2020) para SARS-CoV-2 (0,72 µg) no plasma não ligado a proteínas; para fluido pulmonar a concentração é capaz de atingir EC50 e se mantém por tempo superior ao acompanhado, além de 100% dos indivíduos conseguir atingir concentrações acima de 1x a concentração alvo após aprox. 3 dias; para tecido pulmonar a concentração obtida supera 5x o valor de EC50 desde a primeira dose.	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c.
HCQ	Regime U Minnesota (800mg + 600mg (6/8h) D0; 600mg D1-D5)	Sim-NEurCaucasian. Simulações 10 ensaios x 10 indivíduos. idade variando: 20-80; proporção M:F = 1:1.	Avaliar concentração de HCQ para diferentes tecidos para o regime U Minnesota	A dose administrada não foi suficiente para atingir EC50 definida por Yao (2020) para SARS-CoV-2 (0,72 µg) no plasma não ligado a proteínas; para fluido pulmonar a concentração é capaz de atingir EC50 e se mantém por tempo superior ao acompanhado, além de que a partir de ~D6 75% dos indivíduos conseguem atingir concentrações acima de 5x a concentração alvo; Para tecido pulmonar a concentração obtida supera 5x valor de EC50 a partir da primeira dose	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c.
HCQ	Regime 200mg QD (200mg 1x ao dia D0-D13)	Sim-NEurCaucasian. Simulações 10 ensaios x 10 indivíduos; idade variando: 20-80; proporção M:F = 1:1.	Avaliar concentração de HCQ para diferentes tecidos para o regime 200mg QD	A dose administrada não foi suficiente para atingir EC50 definida por Yao (2020) para SARS-CoV-2 (0,72µg) no plasma não ligado a proteínas; para fluido pulmonar a concentração é capaz de atingir a concentração alvo e se mantém por tempo superior ao acompanhado, além de que, a partir de ~ D7, 100% dos indivíduos conseguem atingir concentrações acima de 1-5x da concentração alvo; para tecido pulmonar a concentração obtida supera 5x a concentração alvo a partir de mais ou menos a segunda dose	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c.

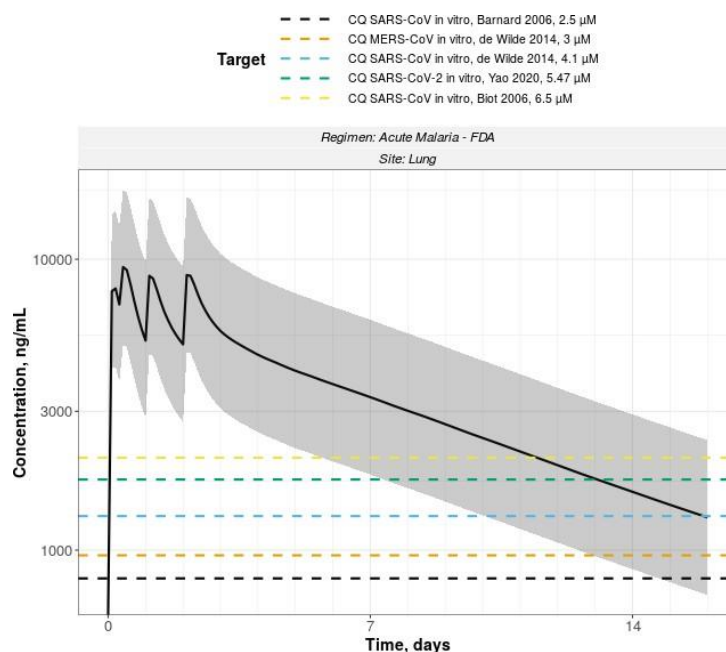
Tabela 2 - Simulações PBPK para CQ e HCQ em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

REGIME		POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
HCQ	Regime Marseilles 200mg TID por 10 dias	Sim-NEurCaucasian. Simulações 10 ensaios x 10 indivíduos; idade variando: 20-80; proporção M:F = 1:1.	Avaliar concentração de HCQ em diferentes tecidos para o regime Marseilles	A dose administrada não foi suficiente para atingir EC50 definida por Yao (2020) para SARS-CoV-2 (0,72 µg) no plasma não ligado a proteínas; para fluido pulmonar a concentração é capaz de atingir EC50 e se mantém por tempo superior ao acompanhado, além de que a partir de ~ D7 75% dos indivíduos conseguem atingir concentrações acima de 5x EC50; Para tecido pulmonar a concentração obtida supera 5x valor de EC50 a partir de mais ou menos a segunda dose	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c.
HCQ	Regime U Washington/NYU	Sim-NEurCaucasian. Simulações 10 ensaios x 10 indivíduos. idade variando: 20-80; proporção M:F = 1:1.	Avaliar concentração de HCQ em diferentes tecidos para o regime Washington/NYU	Não atinge EC50 definida por Yao (2020) para SARS-CoV-2 (0,72 µg) no plasma não ligado a proteínas; para fluido pulmonar a concentração é capaz de atingir EC50 e se mantém por tempo superior ao acompanhado, além de que, a partir de ~ D7, 75% dos indivíduos conseguem atingir concentrações acima de 5x da concentração alvo; para tecido pulmonar a concentração obtida supera 5x valor de EC50 a partir de mais ou menos a segunda dose	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c.

CQ - cloroquina; HCQ - hidroxicloroquina; D - dia(s); QD - uma administração ao dia; BID - duas administrações ao dia; TID - três administrações ao dia; proporção M:F - proporção entre homens e mulheres; Cmin - concentração mínima; Cmax - concentração máxima; EC50 - concentração eficaz para 50% da população; GRF - taxa de filtração glomerular; CIDC - Centro Holandês para Controle de Doenças Infecciosas; AUC - área sob a curva; RN - recém nascido; OMS - Organização Mundial da Saúde; SimNEurCaucasian - indivíduo saudável caucasiano europeu presente na biblioteca da plataforma Simcyp.

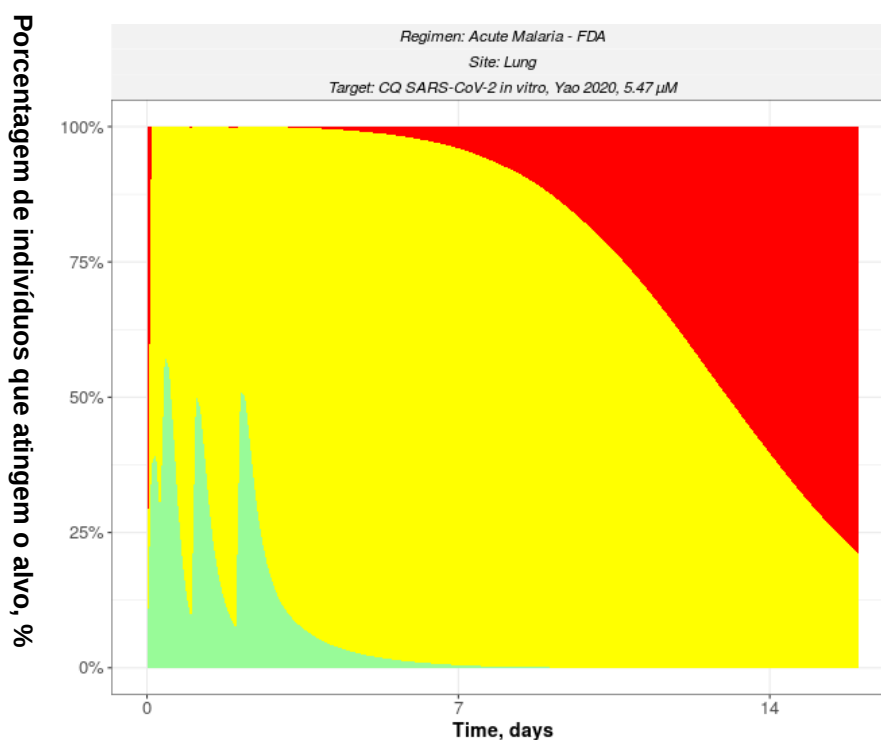
Assim como para AZM, o *COVID-19 Pharmacology Resource Center* simulou diferentes regimes terapêuticos para CQ e HCQ. O primeiro regime simulado para CQ foi o já utilizado no tratamento de malária aguda recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que consiste em uma administração de 1250 mg no primeiro dia e 625 mg uma vez ao duas nos próximos dois dias. Observou-se que logo após a primeira administração a concentração de cloroquina no tecido pulmonar é até 5 vezes maior que o valor de IC_{50} para SARS-CoV-2 *in vitro*, de 5,47 μ M obtido por Yao *et al.* (2020) no estudo acima citado (Figura 7). Cerca de 50% da população atingia essa concentração no segundo dia de administração e se mantém até aproximadamente o décimo terceiro dia de observação (Figura 8). Avaliando a concentração plasmática, observou-se que esta não atinge os valores de IC_{50} , demonstrando que o fármaco se acumula no tecido pulmonar. Outro regime simulado foi o utilizado no tratamento da infecção aguda de malária recomendado pelo FDA, em que se administra 1000 mg de CQ seguido de outra administração de 500 mg seis a oito horas após a primeira no primeiro dia e 500 mg uma vez ao dia nos dois dias seguintes. Os resultados observados foram muito similares ao observado para o regime proposto pela OMS para o mesmo fim (COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020b)

Figura 7. Concentração de cloroquina predita nos pulmões para o regime Malária aguda proposto pela OMS, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center



Tecido visualizado – pulmões; proporção entre homens e mulheres de 1:1; A linha cheia preta representa a mediana das concentrações preditas, enquanto a região sombreada representa os valores preditos para toda a população simulada. Fonte: COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020c.

Figura 8. Simulação farmacodinâmica de cloroquina predita nos pulmões para o regime Malária aguda proposto pela OMS, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center

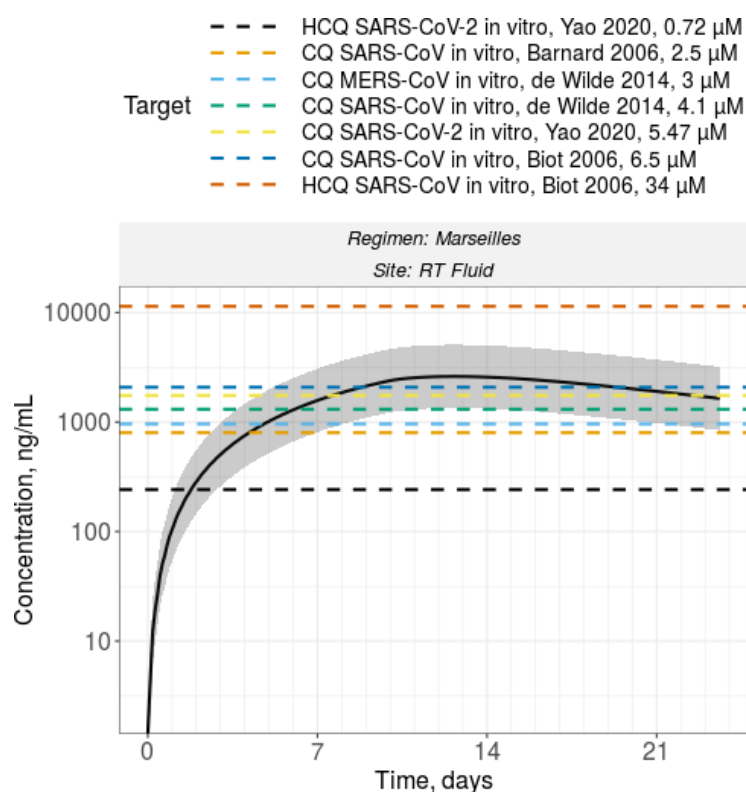


Proporção entre homens e mulheres de 1:1; área achurada em vermelho representa relação concentração alcançada/concentração alvo inferior a um, área amarela representa relação concentração alcançada/ concentração alvo entre um e cinco e área verde representa relação concentração alcançada/concentração alvo superior a cinco. Fonte: COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020c.

Para HCQ, o *COVID-19 Pharmacology Resource Center* avaliou principalmente regimes que já estavam sendo testados em ensaios clínicos. O primeiro deles é o Marseille, proposto por Gautret *et al.* (2020). A dose administrada (200 mg TID por dez dias) não foi suficiente para atingir concentrações livres no plasma equivalentes ao IC₅₀ de 0,72 µM (YAO *et al.*, 2020). Para as simulações em fluido pulmonar a concentração é capaz de atingir a concentração alvo e se mantém por mais de 14 dias (1-5 vezes maior ou superior para praticamente 100% dos

indivíduos); para tecido pulmonar a concentração alcançada é superior a 5x a concentração alvo para 100% dos indivíduos simulados (COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020c; YAO *et al.*, 2020).

Figura 9. Concentração de hidroxicloroquina predita no fluido pulmonar para o regime Marseille, usando a plataforma PBPK online COVID-19 Pharmacology Resource Center



Tecido visualizado – fluido pulmonar; proporção entre homens e mulheres de 1:1; A linha cheia preta representa a mediana das concentrações preditas, enquanto a região sombreada representa os valores preditos para toda a população simulada. Fonte: COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020c.

Os regimes Barcelona (uma administração de 800 mg seguida de uma segunda administração de 400 mg seis a oito horas após no primeiro dia e 400 mg uma vez ao dia por mais três dias), U Minnesota (uma administração de 800 mg seguida de uma de 600 mg seis a oito horas após no primeiro dia e uma administração de 600 mg ao dia nos próximos cinco dias), regime 200 mg QD (administração de 200 mg de HCQ uma vez ao dia durante 14 dias) e o U Washington/NYU (administração de 400 mg de HCQ uma vez ao dia durante três dias seguido por uma administração de 200 mg de HCQ ao dia por mais 11 dias) obtiveram resultados muito semelhantes ao regime anterior, variando apenas o

tempo necessário para que se alcance a IC_{50} , que ficou entre zero e três dias após a primeira administração (COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020c; YAO *et al.*, 2020).

Outro estudo que utilizou modelagem e simulação PBPK foi de Cui *et al.* (2020), que avaliou diferentes regimes terapêuticos como o regime já aprovado no tratamento da malária pelo FDA, regime empregado no tratamento da artrite reumatoide, diferentes regimes de dose para diferentes gravidades da infecção e para diferentes populações. Um deles foi o proposto pela Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China, de 500 mg BID em adultos para COVID-19 e a administração contínua não deveria exceder 7 dias, mas a dose é frequentemente reajustada na rotina clínica. O modelo sugere acúmulo de CQ nos tecidos devido à difusão passiva e aumento do pH intracelular. Além disso, o receptor ECA2 é altamente expresso no fígado, rins e coração, o acúmulo de CQ nesses órgãos pode ser relevante para a potencial eficácia, mas questões de segurança também precisam ser revisadas. Simulações também mostram que CQ pode ficar retida nos tecidos por longo período após interrupção da dosagem. Também se observou que, para populações especiais, deve-se avaliar relação exposição/segurança, já que a atividade de enzimas hepáticas e a taxa de filtração glomerular podem estar alteradas. Para idosos, pacientes com disfunção renal e gestantes é sugerido regime de dose reduzida, com cinco administrações de 250 mg de CQ duas vezes ao dia. As simulações para a população pediátrica, pacientes com função renal e hepática comprometidas, mostraram que a exposição de CQ pode aumentar drasticamente e, portanto, a administração do fármaco nessa população especial deve ser evitada. É importante levar em consideração que uma das limitações do estudo é que o modelo PBPK não considera as alterações fisiológicas decorrentes da COVID-19 (CUI *et al.*, 2020, YAO *et al.*, 2020).

O estudo de Yeo *et al.* (2020), que avaliou a influência da diminuição do pH nos pulmões para diferentes regimes de dose de CQ e HCQ, mostrou que quando comparado com IC_{50} definido por Yao *et al.* (2020), todas as doses sugeridas obtiveram exposição suficiente no primeiro dia de administração para os pulmões, mas apenas a dosagem de 600 mg de CQ administrada duas vezes ao dia atingiu a exposição alvo em IC_{90} . A concentração plasmática não foi capaz de alcançar IC_{50} , mais uma vez sugerindo que o fármaco se concentra no tecido pulmonar. A

diminuição do pH de 6,7 para 6,0 no pulmão causou o aumento da exposição neste órgão de 20 vezes para CQ e de quatro vezes para HCQ quando comparado a exposição em pacientes saudáveis, devido ao aumento na ionização das substâncias e aprisionamento neste tecido. Avaliando IC₉₀ para HCQ, a dosagem proposta no regime dos estudos de Gautret *et al.* (2020) (200 mg de HCQ três vezes ao dia por 10 dias) não é capaz de atingir a exposição necessária no tecido alvo (pulmão) (GAUTRET *et al.*, 2020; YEO *et al.*, 2020; YAO *et al.*, 2020).

Sabendo das questões de segurança relacionado ao uso desses dois fármacos é importante avaliar sua farmacocinética em populações especiais e PBPK é uma ferramenta muito importante para essa finalidade. O estudo de Zhang *et al.* (2021) avaliou o regime de 600 mg de HCQ duas vezes ao dia no primeiro dia seguida de 200 mg HCQ duas vezes ao dia nos próximos quatro dias para a população geriátrica, pediátrica, gestante e diferentes graus de insuficiência renal e/ou hepática, comparando com voluntários sadios. As simulações mostraram que a exposição para a população geriátrica saudável é semelhante à da população adulta saudável. Entretanto, quando a população geriátrica possui comprometimento hepático ou renal, a exposição plasmática diminui. Para população adulta (20-50 anos) com comprometimento hepático, há aumento na exposição plasmática quando comparado a população de voluntários sadios. Para gestantes as taxas de C_{max} e AUC (área sob a curva) plasmáticas demonstram uma diminuição da exposição, podendo ser considerado o aumento de dose desde que avaliado a segurança para essa população específica. Na população pediátrica, os parâmetros AUC e C_{max} aumentam à medida que a idade diminui, sendo necessário o ajuste de dose para peso, calculado baseado na exposição da população adulta saudável. A interação com inibidores enzimáticos (CYP 3A4, 2C8 e 2D6) não afeta a exposição significativamente na população adulta sadia, mas na população geriátrica ocorre o aumento de até 56% na exposição, e este aumento é crescente com aumento da idade. Esta informação é importante pois a tempestade de citocinas leva à diminuição da expressão de citocinas do citocromo P450, sendo necessário maior precaução com a dose da população geriátrica. Por fim, considerando a variabilidade farmacocinética o estudo considerou o tratamento aparentemente seguro, devendo ter maior cautela na população geriátrica, principalmente em

pacientes com comprometimento renal e/ou hepático, podendo considerar uma redução de dose em 50%, por exemplo (ZHANG *et al.*, 2021).

No estudo realizado por Verscheijden *et al.* (2020) para essa população pediátrica, as simulações consideraram inicialmente uma dose oral normalizada a partir de dados de dosagem em adultos (uma administração de 8 mg/kg seguida de 4 mg/kg após 12 horas no primeiro dia e doses de manutenção de 4 mg/kg duas vezes ao dia por mais quatro dias). Em seguida, foi calculada a razão entre AUCadulto/AUCpediátrico por faixa etária, definindo assim a dose mais adequada para cada faixa etária. Observou-se que as doses para crianças de 6 meses a 12 anos estavam subestimadas, enquanto a dose para recém nascidos estava superestimada. Para este segundo grupo faz-se necessário a redução da dose considerando a ontogenia das enzimas CYP450 relacionados ao metabolismo das aminoquinolinas. Em razão das doses propostas serem mais altas que as sugeridas para tratamento de malária na população pediátrica, deve-se monitorar diariamente o uso para garantir a segurança (VERSCHEIJDEN *et al.*, 2020).

Analisando os trabalhos publicados em modelagem e simulação PBPK para as aminoquinolinas com o objetivo de tratamento da COVID-19, a HCQ foi o fármaco mais amplamente estudado. Ressaltamos que os dados aqui apresentados fazem referência a comparação de dados de farmacocinética simulados comparados a parâmetros de eficácia determinados *in vitro* para o vírus SARS-CoV-2. Os riscos relativos à eficácia e à segurança em pacientes reais mostram que as aminoquinolinas não apresentaram efeitos terapêutico significativo quando foi avaliada a redução da mortalidade, redução do tempo de recuperação de febre, necessidade de ventilação mecânica e piora no quadro. Uma das revisões realizadas com esse objetivo concluiu que a associação de HCQ com AZM levou ao aumento da mortalidade em 7% comparando com pacientes que receberam o tratamento padrão. É importante ressaltar que muitos dos ensaios clínicos analisados possuíam alto risco de viés, pois a grande maioria não era cego e não possuíam grupo placebo, e o grupo controle para a maioria dos casos recebeu o tratamento padrão. Além disso, alguns dos estudos não eram randomizados, o que também aumenta o risco de viés. Identificou-se uma heterogeneidade significativa nos estudos no que diz respeito a dose administrada, gravidade dos pacientes acompanhados e nos tratamentos complementares associados (farmacológicos ou

não), gerando mais uma fonte de viés (ELAVARASI *et al.*, 2020; FIOLET *et al.*, 2020).

4.3. Ivermectina

A ivermectina (IVM) é um antiparasitário de amplo espectro com atividade contra uma diversidade de parasitas. Seu mecanismo de ação é a imobilização o parasita induzindo uma paralisia tônica da musculatura, através da ativação de canais iônicos exclusivo de invertebrados. É eficaz contra *estrongiloidíase* intestinal, *oncocercose* (exceto para o parasita adulto), *filariose*, *ascaridíase*, *escabiose*, *pediculose* (IVERMECTINA, 2011).

Um estudo de Caly *et al.* (2020) relatou que a IVM apresenta atividade antiviral contra SARS-CoV-2 *in vitro*. O IC₅₀ observado nesse estudo foi 2 µM. Inicialmente questionou-se se a dose já aprovada para parasitoses (que consiste geralmente em uma única administração de 150 a 200 µg/kg) seria eficaz no tratamento da COVID-19 (CALY *et al.*, 2020). O COVID-19 Pharmacology Resource Center realizou simulações com três regimes diferentes: a) uma administração de 200 µg/kg no primeiro, oitavo e décimo quinto dia de tratamento; b) uma dose única de 150 µg/kg; c) 600 µg/kg uma vez ao dia durante três dias. Para todos esses regimes a dose administrada não foi suficiente para atingir a concentração de IC₅₀ proposta por Caly *et al.* (2020) (COVID-19 PHARMACOLOGY RESOURCE CENTER, 2020d).

Poucos ensaios clínicos foram realizados com IVM com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança no tratamento da COVID-19. Uma revisão realizada por Padhy *et al.* (2020) incluiu quatro estudos observacionais (três deles possuíam grupo controle), em que pacientes com COVID-19 foram tratados com doses de IVM entre 150 e 200 µg/kg. Os resultados sugerem que há uma redução significativa na mortalidade com o uso de IVM, porém estes estudos tiveram tamanho amostral muito pequeno e, quando analisado, o risco de viés se mostrou muito alto (Padhy *et al.*, 2020).

Tabela 3. Simulações PBPK para IVM em diferentes regimes para tratamento da COVID-19

REGIME	POPULAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
AusPAR padrão para sarna = 200 ug/kg no D1 e outra dose entre D8 e D15	Sim-NEurCaucasian. A administração da dose foi assumida em jejum. 10 ensaios com 10 indivíduos cada. Idade = 18-95. M:F=1:1	Avaliar a concentração de IVM no tecido alvo para o regime AusPAR padrão para sarna	A concentração média não é capaz de atingir IC50 obtida <i>in vitro</i> por Caly (2020) de 2µM no tecido pulmonar ou plasma total; todos os indivíduos apresentaram concentrações inferiores a 1x a IC50	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c
tratamento de oncocercose = 150 ug/kg 1x/ano	Sim-NEurCaucasian. Administração em jejum. 10 ensaios com 10 indivíduos cada. Idade = 18-95. M:F=1:1	Avaliar a concentração de IVM no tecido alvo para o regime tratamento de oncocercose	A concentração média obtida após a administração dessa dose não é capaz de atingir IC50 obtida <i>in vitro</i> por Caly (2020) de 2µM no tecido pulmonar ou plasma total; todos os indivíduos apresentaram concentrações inferiores a 1x a IC50	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c
IVERMAL = 600 ug/kg QD por 3 dias	Sim-NEurCaucasian. Administração em jejum. 10 ensaios com 10 indivíduos cada. Idade = 18-95. M:F=1:1	Avaliar a concentração de IVM no tecido alvo para o regime tratamento com IVERMAL	A concentração média obtida após a administração dessa dose não é capaz de atingir IC50 obtida <i>in vitro</i> por Caly (2020) de 2µM no tecido pulmonar ou plasma total; todos os indivíduos apresentaram concentrações inferiores a 1x a IC50	COVID-19 Pharmacology Resource Center, 2020c.

IVM - ivermectina; D - dia(s); QD - uma administração ao dia; proporção M:F - proporção entre homens e mulheres; IC50 - concentração inibitória para 50% da população; Aus-PAR - Relatório de Avaliação Pública Australiano; SimNEurCaucasian - indivíduo saudável caucasiano europeu presente na biblioteca da plataforma Simcyp

5. Considerações finais

Num momento de uma emergência em saúde como o que vivenciamos no primeiro semestre de 2020, a corrida para salvar vidas e garantir que os pacientes se recuperem o melhor possível muitas vezes ultrapassa a velocidade com que as informações científicas são geradas. Diversos tratamentos farmacológicos foram incorporados ao protocolo de tratamento da COVID-19, em razão da ausência de tratamento farmacológico alternativo enquanto os dados de estudos clínicos ainda não estavam disponíveis. Entretanto, à medida que os estudos avançam e constata-se a ausência de eficácia e/ou de segurança para estes tratamentos, como foi o caso dos fármacos revisados neste trabalho, estes regimes terapêuticos devem ser abandonados pela prática clínica e substituídos por outros que se mostrem mais eficazes e seguros. O que se observou na prática foi que estes fármacos permaneceram nos protocolos clínicos de tratamento mesmo após a publicação de diversos estudos clínicos de elevada qualidade que demonstravam sua ineficácia, principalmente a azitromicina, um dos primeiros fármacos que tiveram sua eficácia contestada, mas que até hoje aparece em diversas prescrições para o tratamento da COVID-19.

6. Conclusão

Em um contexto de pandemia, é de extrema importância a agilidade na produção de conhecimento, a fim de garantir o controle da situação o mais rápido possível. Neste sentido é compreensível que diversas hipóteses surjam no meio científico, objetivando a prevenção e o tratamento da doença. Também é esperado que toda e qualquer hipótese que se mostrar promissora em ensaios prévios será considerada para ensaios clínicos, mesmo que com baixo grau de evidência, dado a necessidade de tratamento farmacológico para o controle pandemia. Os estudos de modelagem e simulação PBPK são uma boa ferramenta tanto para o desenvolvimento de novos medicamentos quanto para o reposicionamento de fármacos, ajudando a direcionar os estudos para aquelas alternativas que se mostram mais eficazes e viáveis. Associadas a dados clínicos de eficácia e segurança, as simulações PBPK contribuem para a definição do regime terapêutico mais adequado, seja para a população adulta sadia ou para as populações especiais (pediatria, geriatria, insuficiência renal, insuficiência hepática, interações fármaco-fármaco).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SHARMA, Pradeep; FENNER, Katherine. Pharmacokinetic modeling with physiological basis of transporters in drug discovery and development. *European Pharmaceutical Review*. 2012. Disponível

em: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/14599/physiologically-basedpharmacokinetic-modelling-of-transporters-in-drug-discovery-and-development/>.

Acesso em: 10 dez. 2020.

JONES, H.M.; ROWLAND YEO, K. Basic Concepts in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Drug Discovery and Development. **Cpt:**

Pharmacometrics & Systems Pharmacology, [S.L.], v. 2, n. 8, p. 1-12, ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/psp.2013.41>.

YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; CUI, Cheng; HUANG, Baoying; NIU, Peihua; LIU, Xu; ZHAO, Li; DONG, Erdan; SONG, Chunli. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 71, n. 15, p. 732-739, 9 mar. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.

REDDY, Venketesh Pilla; EL-KHATEEB, Eman; JO, Heeseung; GIOVINO, Natalie; LYTHGOE; Emily; SHARA, Shringi; TANG, Weifeng; JAMEI; Masoud; RASTOMI HODJRGAN, Amin. Pharmacokinetics under the COVID-19 storm. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], p 1-29, 14 jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14668>.

CUI, Cheng; ZHANG, Miao; YAO, Xueting; TU, Siqi; HOU, Zhe; EN, Valerie Sia Jie; XIANG, Xiaoqiang; LIN, Jing; CAI, Ting; SHEN, Ning. Dose selection of chloroquine phosphate for treatment of COVID- 19 based on a physiologically based pharmacokinetic model. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 1216-1227, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.007>.

PEDDAPALLI, Apparao; GEHANI, Manish; KALLE, Arunasree M.; PEDDAPALLI, Siva R.; PETER, Angela E.; SHARAD, Shashwat. Demystifying Excess Immune Response in COVID-19 to Reposition an Orphan Drug for Down-Regulation of NF- κ B: a systematic review. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 1-24, 27 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13030378>.

ZHUANG, Xiaomei; LU, Chuang. PBPK modeling and simulation in drug research and development. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 430-440, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2016.04.004>.

GABRIEL, Gabriela; NEPOMUCENO, Leandro; FERREIRA, Claudiane; PIMENTA, Vanessa; ARAÚJO, Eugênio. DEFINIÇÕES E MECANISMOS MOLECULARES EM MORTE CELULAR. **Enciclopédia Biosfera**, [S.L.], v. 14, n. 26, p. 214-234, 5 dez. 2017. Centro Científico Conhecer. http://dx.doi.org/10.18677/encibio_2017b19.

PETERS, Sheila Annie. **Physiologically-D+Based Pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulations**: principles, methods, and applications in the pharmaceutical industry. Hoboken,: John Wiley & Sons, Inc., 2012. 434 p.

VERSCHEIJDEN, Laurens F. M.; ZANDEN, Tjitske M.; BUSSEL, Lianne P. M.; HOOP-SOMMEN, Marika; RUSSEL, Frans G. M.; JOHNSON, Trevor N.; WILDT, Saskia N.. Chloroquine Dosing Recommendations for Pediatric COVID-19 Supported by Modeling and Simulation. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 108, n. 2, p. 248- 252, 21 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1864>.

ZHANG, Miao; YAO, Xueting; HOU, Zhe; GUO, Xuan; TU, Siqi; LEI, Zihan; YU, Zhiheng; LIU, Xuanlin; CUI, Cheng; CHEN, Xijing. Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model forHydroxychloroquine and Its Application in Dose Optimization in Specific COVID- 19 Patients. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 11, p. 1- 15, 12 fev. 2021. **Frontiers Media SA**. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.585021>.

YEO, Karen Rowland; ZHANG, Mian; PAN, Xian; KE, Alice Ban; JONES, Hannah M.; WESCHE, David; ALMOND, Lisa M.. Impact of Disease on Plasma and Lung Exposure of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin: application of pbpk modeling. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 976-984, 16 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1955>.

GAUTRET, Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; HOANG, Van Thuan; MEDDEB, Line; MAILHE, Morgane; DOUDIER, Barbara; COURJON, Johan; GIORDANENGO, Valérie; VIEIRA, Vera Esteves. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 105949, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.

NASSER, Rafael Barbosa. **MC CLOUD SERVICE FRAMEWORK: ARCABOUÇO PARA DESENVOLVIMENTO DE SERVIÇOS BASEADOS NA SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO NA CLOUD**. 2012. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pósgraduação em Informática, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - Puc-Rio, Rio de Janeiro, 2012. Cap. 3. Disponível em: <https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/colecao.php?strSecao=resultado&nrSeq=19632@1>. Acesso em: 07 maio 2021.

PAULA, Renato Ricardo de. **Método de Monte Carlo e aplicações**. 2014. 81 f. TCC (Graduação) - Curso de Matemática Com Ênfase em Matemática Computacional, Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda - Rj, 2014. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/4180>. Acesso em: 07 maio 2021.

COVID-19 Pharmacology Resource Center. Azithromycin (AZM) population PBPK/PD, Princeton, 2020a. Disponível em: <https://www.covidpharmacology.com/in-silico-workbench/covid19-azm/>. Acesso em 3 de maio de 2021

COVID-19 Pharmacology Resource Center. Chloroquine (CQ) population PBPK/PD, Princeton, 2020b. Disponível em:

<<https://www.covidpharmacology.com/in-silico-workbench/covid19-cq/>>. Acesso em: 06 de maio de 2021

COVID-19 Pharmacology Resource Center. Hydroxychloroquine (HCQ) population PBPK/PD, Princeton, 2020c. Disponível em:

<<https://www.covidpharmacology.com/in-silico-workbench/covid19-hcq/>>. Acesso em: 06 de maio de 2021

COVID-19 Pharmacology Resource Center. Ivermectin (IVM) population PBPK/PD, Princeton, 2020d. Disponível em: <<https://www.covidpharmacology.com/in-silico-workbench/covid19-ivm/>>. Acesso em: 17 de maio de 2021

AZITROMICINA: comprimido. Responsável técnico Cláudia Larissa S. Montanher. Paraná: Sandoz, 2008. Bula de medicamento.

REUQUINOL: comprimidos. Responsável técnico Rodrigo de Moraes Vaz. São Paulo; Apsen, 2020. Bula de medicamento.

Drugs.com [Internet]. Informações sobre azitromicina; c2020-2021 [Atualizado: 24 de dezembro de 2020a]. Disponível em: <https://www.drugs.com/hydroxychloroquine.html>. Acesso em 29 de jun. de 2021.

Drugs.com [Internet]. Informações sobre cloroquina; c2020-2021 [Atualizado: 15 de junho de 2020b]. Disponível em: <https://www.drugs.com/chloroquine.html>. Acesso em 2 de jul. de 2021.

Drugs.com [Internet]. Informações sobre hidroxicloroquina; c2020-2021 [Atualizado: 2 de julho de 2020c]. Disponível em: <https://www.drugs.com/hydroxychloroquine.html>. Acesso em 2 de jul. de 2021.

ECHEVERRÍA-ESNAL, Daniel; MARTIN-ONTIYUELO, Clara; NAVARRETE-ROUCO, María Eugenia; CUSCÓ, Marta De-Antonio; FERRÁNDEZ, Olivia; HORCAJADA, Juan Pablo; GRAU, Santiago. Azithromycin in the treatment of

COVID-19: a review. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 147-163, 6 out. 2020. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>.

PASTICK, Katelyn; OKAFOR, Elizabeth C; WANG, Fan; LOFGREN, Sarah M; SKIPPER, Caleb P; NICOL, Melanie R; PULLEN, Matthew F; RAJASINGHAM, Radha; MCDONALD, Emily G; LEE, Todd C. Review: hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of sars-cov-2 (covid-19). **Open Forum Infectious Diseases**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 1-9, 1 abr. 2020. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa130>.

FIOLET, Thibault; GUIHUR, Anthony; REBEAUD, Mathieu Edouard; MULOT, Matthieu; PEIFFER-SMADJA, Nathan; MAHAMAT-SALEH, Yahya. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 19-27, jan. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>.

ELAVARASI, Arunmozhimaran; PRASAD, Manya; SETH, Tulika; SAHOO, Ranjit Kumar; MADAN, Karan; NISCHAL, Neeraj; SONEJA, Manish; SHARMA, Atul; MAULIK, Subir Kumar; SHALIMAR. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of General Internal Medicine**, [S.L.], v. 35, n. 11, p. 3308-3314, 3 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-020-06146-w>.

GRIMSTEIN, Manuela; YANG, Yuching; ZHANG, Xinyuan; GRILLO, Joseph; HUANG, Shiew-Mei; ZINEH, Issam; WANG, Yaning. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Regulatory Science: an update from the u.s. food and drug administrations office of clinical pharmacology. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 108, n. 1, p. 21-25, jan. 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.033>.

POULIN, Patrick; THEIL, Frank-Peter. Development of a novel method for predicting human volume of distribution at steady-state of basic drugs and comparative assessment with existing methods. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 98, n. 12, p. 4941-4961, dez. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21759>.

QUEIROZ, Eduardo da Cunha; LIMA, Karlos Eduardo Rodrigues; RABELO, Zidane Hurtado; LINHARES, Nadine Pinheiro; OLIVEIRA, Lucas Lino; MENDES, Talita Arrais Daniel. Uso do fármaco hidroxiclороquina como potencial tratamento do CORONAVIRUS COVID-19: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 3119-3132, 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n2-153>.

TOURET, Franck; GILLES, Magali; BARRAL, Karine; NOUGAIREDE, Antoine; VAN HELDEN, Jacques; DECROLY, Etienne; LAMBALLERIE, Xavier de; COUTARD, Bruno. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 10, n. , p. 1-8, 04 ago. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70143-6>.

IVERNEO: comprimido. Responsável técnico Dr Marco Aurélio Limirio G. Filho. Anápolis - GO: Neo Química, 2011.

Kuepfer L., Niederalte C., Wendl T., Schlender J.F., Willmann S., Lippert J., Block M., Eissing T., Teutonico D.. Applied Concepts in PBPK Modeling: how to build a pbpk/pd model. **Cpt Pharmacometrics Syst. Pharmacol.**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 516-531, out. 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/psp4.12134>.

PADHY, B. M.; MOHANTY, R. R.; DAS, S.; MEHER, B. R. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis: Ivermectin in COVID-19: A meta-analysis. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 23, p. 462–469, 2020. DOI: 10.18433/jpps31457. Disponível em: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/31457>. Acesso em: 8 jan. 2022.

CALY, Leon; DRUCE, Julian D.; CATTON, Mike G.; JANS, David A.; WAGSTAFF, Kylie M.. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, [s. l], v. 178, n. , p. 1-4, jun. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.