

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

ALCIDES JOSÉ MARTINS PARISOTTO

**DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO BASEADO NA
FISIOLOGIA (PBPK) PARA AVALIAR A INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA
MEDICAMENTOSA ENTRE A BUPROPIONA E RIFAMPICINA EM PACIENTES
COM TUBERCULOSE**

Uruguaiiana - RS

2021

ALCIDES JOSÉ MARTINS PARISOTTO

DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO BASEADO NA FISIOLÓGICA (PBPK) PARA AVALIAR A INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA MEDICAMENTOSA ENTRE A BUPROPIONA E RIFAMPICINA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE

Dissertação apresentada ao programa de Pós - Graduação Stricto sensu em Farmácia da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Sandra Elisa Haas

**Uruguaiana - RS
2021**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

P234d Parisotto, Alcides José Martins
Desenvolvimento de um Modelo Farmacocinético Baseado na
Fisiologia (PBPK) para prever o ajuste de dose da bupropiona
co - administrada com rifampicina em pacientes fumantes com
tuberculose / Alcides José Martins Parisotto.

66 p.

Dissertação(Mestrado)-- Universidade Federal do Pampa,
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, 2021.

"Orientação: Sandra Elisa Haas".

1. Farmacomertria. 2. Modelo Farmacocinético Baseado na
Fisiologia. 3. Interação Farmacocinética Medicamentosa. 4.
PBPK. I. Título.

ALCIDES JOSÉ MARTINS PARISOTTO

DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO BASEADO NA FISIOLÓGICA (PBPK) PARA AVALIAR A INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA MEDICAMENTOSA ENTRE A BUPROPIONA E RIFAMPICINA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE

Dissertação apresentada ao programa de Pós - Graduação Stricto sensu em Farmácia da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Sandra Elisa Haas

Dissertação defendida e aprovada em: 09/03/2021

Banca Examinadora:



Prof^a. Dr^a. Sandra Elisa Haas - UNIPAMPA

Prof. Dr. Rodrigo José Freddo - UNIPAMPA

Dr. Fernando Carreño - Universidade da Carolina do Norte - EUA

Dedico este trabalho para minha família,
em especial aos meus pais Deomir e Isabel.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e meus Orixás pela proteção durante toda minha caminhada.

À minha orientadora Sandra Haas, que me acolheu novamente de braços abertos e por ter me apresentado à tamanho desafio, depositando em mim toda sua confiança para chegarmos ao presente trabalho.

Ao Fernando Carreño, pela disponibilidade em embarcar nessa pesquisa, por toda paciência em nos ensinar e mostrar o quanto é gratificante trabalhar com a farmacometria.

Aos meus pais Deomir e Isabel por todo suporte durante o mestrado, sempre apoiando e incentivando minha trajetória acadêmica.

A minha namorada Fabiana, presente na minha vida durante essa trajetória. Obrigado por todos os dias, de amor, carinho e incentivo nos dias em que parecia que nada daria certo. Aos meus sogros Luís e Cloraci pelos momentos de descontração e “fuga” durante esses mais de dois anos.

Aos meus amigos Roger, Mariana e Eduarda, que a graduação me apresentou e a chegada ao fim deste ciclo foi graças a ajuda deles, seja estudando ou para o principal gosto em comum que temos, chimarrão, cerveja e fofocas.

À família LabFar, pela paciência a cada novo seminário escutar e aprender um pouco mais sobre modelagem PBPK, em especial a Tamara, Ana e Felipe, que atualmente desenvolvem projetos na área em que fui pioneiro e recorrem a mim para troca de experiências, isso me motiva a continuar pesquisando e compartilhando o pouco que sei.

À UNIPAMPA pela oportunidade de uma pós - graduação gratuita e aos professores que participaram da minha formação acadêmica. À CAPES pelo suporte financeiro.

“Fé pro descrente, pra dúvida certeza”

Kayúá

DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO DE BASE FISIOLÓGICA (PBPK) PARA PREVER O AJUSTE DE DOSE DA BUPROPIONA COADMINISTRADA COM RIFAMPICINA EM PACIENTES FUMANTES COM TUBERCULOSE

RESUMO: A cessação do tabagismo em pacientes diagnosticados com tuberculose (TB) ou com Infecção Latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) melhora o prognóstico da doença, evitando o surgimento de cepas resistentes bem como a falha no tratamento. A bupropiona (BUP) é um antidepressivo também utilizado por aqueles pacientes que necessitam abandonar o hábito de fumar, sendo extensivamente metabolizada em hidroxibupropiona (OHBUP) pela CYP2B6. A rifampicina (RIF) é um dos fármacos antituberculose (antiTB) utilizado no tratamento da TB e na ILTB, conhecido pela capacidade em induzir a CYP2B6. A interação farmacocinética medicamentosa entre esses fármacos não impactou significativamente nos parâmetros farmacocinéticos (PK) da BUP e seu principal metabólito. A modelagem farmacocinética baseada na fisiologia (PBPK) é uma ferramenta que auxilia na compreensão de potencial interação medicamentosa quando os fármacos são administrados concomitantemente. O objetivo do presente estudo é avaliar a interação medicamentosa entre bupropiona e rifampicina em pacientes com tuberculose através de modelagem PBPK durante três meses de utilização conjunta. Os dados de concentração plasmática *versus* tempo para construção e validação do modelo para cada um dos fármacos (BUP, OHBUP e RIF) foram coletados após revisão na literatura. O software PK-Sim[®] foi utilizado para modelagem de dados. A construção do modelo foi realizada utilizando dados *in silico* / *in vitro* / *in vivo* comparando os parâmetros PK observados com os previstos. Os resultados demonstram a capacidade do modelo em descrever os parâmetros PK em diferentes doses da bupropiona, hidroxibupropiona e rifampicina, bem como a interação farmacocinética medicamentosa já descrita. A partir do modelo de interação desenvolvido não houve impacto significativo na farmacocinética da BUP e OHBUP após três meses de tratamento, garantindo a dose/exposição relacionada à eficácia do tratamento para cessação do tabagismo. A integração dos guias clínicos pode melhorar a terapia farmacológica de pacientes fumantes com TB ou ILTB.

Palavras - chaves: tuberculose; tabagismo; bupropiona; rifampicina; hidroxibupropiona; interação medicamentosa; modelo PBPK.

DEVELOPMENT OF A PHYSIOLOGICAL BASED PHARMACOKINETIC MODEL (PBPK) TO PREDICT THE DOSAGE ADJUSTMENT OF BUPROPIONA CO ADMINISTERED WITH RIFAMPICIN IN SMOKING PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

ABSTRACT: Smoking cessation in patients diagnosed with tuberculosis (TB) or Latent M. tuberculosis infection (LTB) improves the prognosis of the disease, preventing the emergence of resistant strains and reduces treatment failure. Bupropion (BUP) is an antidepressant also used by those patients who quit smoking, being extensively metabolized to hydroxybupropion (OHBUP) by CYP2B6. Rifampicin (RIF) is one of the anti-tuberculosis drugs (antiTB) used to treat TB and LTB, known for its ability to induce CYP2B6. The pharmacokinetic drug interaction between these drugs did not impact complications in the pharmacokinetic parameters (PK) of BUP and its main metabolite. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling (PBPK) is a valuable tool to assess if the chronic administration of both drugs can interfere with the expected clinical results. The aim of the present study was to evaluate a potential drug-drug interaction between bupropion and rifampicin in patients with tuberculosis through PBPK modeling during three months of concomitant use. The data for model development and validation for each of the drugs (BUP, OHBUP and RIF) were leveraged from the literature. The PK-Sim® software was used to model the concentration-time profiles. Model development was performed using data *in silico* / *in vitro* / *in vivo* comparing the observed PK parameters with model simulations. The results demonstrate the model's capability to characterize PK parameters at different doses for bupropion, hydroxybupropion and rifampicin, as well as a pharmacokinetic drug interaction already published. There was no significant impact on the pharmacokinetics of BUP and OHBUP after three months of treatment, guaranteeing the dose / exposure related to the treatment effectiveness for smoking cessation as well as the help for patients with depression. The integration of clinical guides can improve pharmacological therapy for clinical patients with TB or LTB.

Keywords: tuberculosis; smoking; bupropion; rifampicin; hydroxybupropion; drug interaction; PBPK model.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração esquemática do fluxo de trabalho de desenvolvimento, verificação e aplicação do modelo farmacocinético de base fisiológica.

Figura 2. Perfis médios de concentração plasmática *versus* tempo previsto e observado de bupropiona.

Figura 3. Perfis médios de concentração plasmática *versus* tempo previsto e observado de hidroxibupropiona.

Figura 4. Perfis médios de concentração plasmática *versus* tempo previstos e observados para rifampicina.

Figura 5. Perfis médios de concentração plasmática *versus* tempo previsto e observado para bupropiona (150 mg) e hidroxibupropiona coadministrada com rifampicina (600 mg) em uma população mista de indivíduos brancos e chineses.

Figura 6. Perfil de concentração plasmática *versus* tempo de bupropiona e hidroxibupropiona coadministrada com rifampicina após três meses de tratamento.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros de entrada para as simulações de Bupropiona, Hidroxibupropion e Rifampicina no PK-SIM®.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos observados e previstos de bupropiona e hidroxibupropiona em diferentes concentrações.

Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos observados e previstos da rifampicina em diferentes concentrações e em pacientes com tuberculose que receberam uma dose fixa combinada de 600 mg.

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos de Bupropiona e Hidroxibupropiona coadministrados com Rifampicina em uma população mista de brancos e chineses.

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos de bupropiona e hidroxibupropiona coadministrados com rifampicina após administração crônica.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFE	Erro médio de dobra (em inglês AFE, Averaged Fold Error)
ASC _m	Área sob a curva do metabólito
ASC _{0-inf}	Área sob a curva de concentração plasmática versus tempo do tempo zero ao infinito
ASC _{razão}	Razão entre a área sob a curva na presença do indutor / pela área sob a curva na ausência do indutor
BUP	Bupropiona
CL	<i>Clearance</i>
C _{máx}	Concentração máxima
DDI	Interação farmacocinética medicamentosa (em inglês DDI, drug - drug interaction)
DFC	Dose fixa combinada
fu,p	Fração livre no plasma
h	Horas
ILTB	Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
LogP _{o:a}	Lipofilicidade óleo / água
mL	Mililitros
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

mg	Miligramas
µg	Micrograma
PK	Farmacocinético
Km	Constante de Michaelis - Menten
OHBUP	Hidroxibupropiona
PE	Erro predito (em inglês, Predicted Error)
TB	Tuberculose
Tlag	Tempo de atraso
Tmáx	Tempo máximo
Vmáx	Taxa metabólica máxima

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Objetivos	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. Revisão da literatura	20
3.1 Tuberculose	20
3.2 Infecção Latente por M. tuberculosis	22
3.3 Tabagismo	23
3.4 Modelagem Farmacocinética baseada na Fisiologia	25
4. Justificativa	26
CAPÍTULO 1	27
1. Introdução	31
2. Metodologia	32
2.1 Software	32
2.2 Desenvolvimento do modelo	32
2.3 Avaliação do modelo	38
2.4 Aplicação do Modelo PBPK	39
2.4 Características dos pacientes virtuais	40
4. Discussão	44
5. Conclusão	49
6. Referências	50
4. Discussão Geral	57
5. Conclusões e perspectivas	58
6. Referências	59

1. Introdução

O tratamento da tuberculose (TB) tem como principal objetivo a cura individual do paciente e minimização da transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) para outras pessoas, portanto, o tratamento bem-sucedido da TB agrega benefícios ao paciente e comunidade na qual ele está inserido (Nahid *et al.*, 2016). A TB é uma doença curável em quase todos os casos, em pessoas com bacilos sensíveis aos medicamentos antituberculose (antiTB) desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa que consistem em (1) ter atividade bactericida, (2) ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes e (3) ter atividade esterilizante (Brasil 2019a, Nahid *et al.*, 2016). Em relação aos desfechos de tratamento, em 2014, o percentual de sucesso de tratamento foi de 83% entre os casos novos e recidivas, 52% entre os casos de TB multidroga resistente (MDR) e 28% entre os casos de TB com resistência extensiva a drogas (TB XDR), casos com diagnósticos de resistência sinalizam cenários de preocupação (WHO 2016). A transmissão da TB ocorre principalmente por via aérea, sendo o risco de adoecimento dependente de fatores endógenos, principalmente do sistema imune (Brasil 2019b). Em geral o organismo consegue conter os bacilos que permanecem latentes (infecção latente pelo *M. tuberculosis* – ILTB) por anos até que ocorra a reativação, passando para a forma ativa da doença (Brasil 2019c), estima-se que entre 5% e 15% dos casos de ILTB desenvolvem TB ativa nos primeiros 5 anos após a infecção inicial, sendo a probabilidade de progressão da doença dependente da bactéria, do hospedeiro e de fatores ambientais (Getahun *et al.*, 2012, Comstock *et al.*, 1974). O tabagismo é um dos fatores relacionados ao mau prognóstico em pacientes infectados pelo *Mtb*, uma vez que o efeito do tabagismo impacta no tempo para a conversão de cultura em negativa, relacionando-se a infecção prolongada e risco aumentado de transmissão a outras pessoas. Além disso, a não conversão persistente após 2 meses de tratamento pode prever recidiva após tratamento bem-sucedido (Wallis *et al.*, 2010). A prevalência do tabagismo varia entre os países ao redor do mundo, no entanto países como Bangladesh, China, Federação Russa, Índia, Tailândia e Brasil estão entre os 14 países com o maior número de usuários de tabaco e figuram entre os 30 países com alta carga de TB na população, sendo a ILTB atribuída ao tabagismo em 13,2% dos casos (Brasil 2015a, Amere *et al.*, 2017, WHO 2020).

A depressão é um transtorno mental comum que afeta mais de 264 milhões de pessoas ao redor do mundo, contribuindo muito para o número global de doenças (WHO 2021). No Brasil, a prevalência de depressão é estimada em 12,6% da população e há um alto índice de recorrência, 46% dos pacientes com episódio depressivo maior (em inglês MDE, major depressive episode) terão um segundo episódio (Andrade *et al.*, 2004). Poucos estudos com a associação de depressão e TB estão disponíveis (Araújo *et al.*, 2014), em uma revisão sistemática de 31 estudos realizados em 11 países, a prevalência média ponderada de depressão entre indivíduos com TB foi de 48,9% (Sweetland *et al.*, 2014). Indivíduos com MDE tendem a procurar menos o atendimento médico e apresentam baixa adesão ao tratamento medicamentoso, tais comportamentos aumentam o risco de desenvolver alguma das formas resistentes da TB ou levar o paciente a morte, tornando o controle da TB ainda mais difícil (Pachi *et al.*, 2013, DiMatteo *et al.*, 2000, Duarte *et al.*, 2009).

A bupropiona (BUP) é um agente farmacológico usado como antidepressivo, também é um auxiliar de tratamento não nicotínico para indivíduos que desejam parar de fumar (Tran *et al.*, 2018). Para o sucesso do tratamento farmacológico da cessação do tabagismo é necessário garantir níveis plasmáticos adequados da BUP e do seu principal metabólito, a hidroxibupropiona (OHBUP) (Johnston *et al.*, 2002). A utilização da rifampicina (RIF) - um potente indutor da CYP2B6 - para o tratamento da TB e ILTB interfere na principal rota metabólica de conversão da bupropiona em hidroxibupropiona. Em pacientes com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) coinfectados com tuberculose, a combinação de efavirenz (substrato da CYP2B6) e RIF demonstrou reduzir a área sob a curva de efavirenz em 22% (Lopez *et al.*, 2002).

A modelagem farmacocinética baseada na fisiologia (PBPK) pode ser aplicada na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e tomada de decisão específica para seleção do candidato, primeira dose em humanos, avaliação do potencial de interação farmacocinética medicamentosa e ou estudos apropriados com fármacos metabolizados por enzimas polimórficas (Sinha *et al.*, 2012, De Buck *et al.*, 2007, Edginton *et al.*, 2008). A coadministração de vários medicamentos aumenta a prevalência de interações medicamentosas e as interações clinicamente significativas são mediados por parâmetros farmacocinéticos (PK) alterados devido a

mudanças na absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) provocada frequentemente pela inibição ou indução de enzimas metabolizadoras (Varma *et al.*, 2015).

O desenvolvimento de um modelo PBPK da BUP, OHBUP e RIF que possa integrar as populações com TB ou ILTB e tabagistas pode ajudar a descrever o impacto da indução enzimática em parâmetros farmacocinéticos durante o cumprimento de protocolos de administração preconizados pelos órgãos sanitários visando a garantia da cessação do tabagismo melhorando o prognóstico da TB ou impedindo a evolução da ILTB para a forma ativa da doença.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar a interação medicamentosa entre bupropiona e rifampicina em pacientes com tuberculose através de modelagem farmacocinética baseada na fisiologia (PBPK).

2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver e validar o modelo PBPK da bupropiona e hidroxibupropiona, após administração oral nas doses de 150 mg, 100 mg e 75 mg, e 150 mg e 100 mg, respectivamente, utilizando dados da concentração plasmática *versus* tempo.
- Adaptar e validar o modelo PBPK da rifampicina disponível no PK-Sim[®] após doses de 600 mg, 450 mg e 300 mg, bem como em formulações de dose fixa combinada.
- Validar o modelo PBPK para prever a interação farmacocinética entre bupropiona e rifampicina após administração de ambos, utilizando um mecanismo de indução enzimática na CYP2B6 pela rifampicina.
- Avaliar as alterações farmacocinéticas, seguindo o protocolo do Ministério da Saúde durante três meses de administração conjunta dos fármacos;

3. Revisão da literatura

3.1 Tuberculose

A *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) também conhecida como *bacilo de Koch* (*BK*) é uma bactéria na forma de bacilo delgado, aeróbio obrigatório e agente etiológico causador de uma das principais doenças microbianas que atingem o trato respiratório humano, a tuberculose (TB) (Comas *et al.*; 2013 Tortora *et al.*; 2017). A infecção por *Mtb* começa de forma latente, antes de se tornar TB propriamente dita. De fato, a *Mtb* pode persistir no hospedeiro durante um período de latência sem causar danos ou transmissão significativos, ao menos se houver comprometimento da imunidade do hospedeiro (Brasil 2020). Quando uma pessoa saudável é exposta ao *Mtb*, existe a possibilidade de 30% de chance de infectar-se, dependendo do grau de exposição, da infectividade do caso índice e de fatores imunológicos individuais (Brasil 2019d). A transmissão do *Mtb* se faz por via respiratória, pela inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de um doente por tuberculose ativa pulmonar ou laríngea (Brasil 2019e). Os sinais e sintomas são variados e incluem febre, calafrios, suores noturnos, perda de peso, hemoptose (tosse com sangue) e fadiga (Horne *et al.*, 2019).

No ano de 2015, em todo o mundo, estimava-se que 10 milhões de pessoas desenvolveram TB, onde aproximadamente 580 mil eram alguma das suas formas resistentes aos medicamentos, acarretando aproximadamente 1,4 milhões de mortes, tornando-se o agente infeccioso único que mais mata no mundo superando o HIV (WHO 2018). Os números elevados podem ser explicados pelo maior registro de casos novos de TB da Índia, no entanto, globalmente ainda persistem 4,3 milhões de casos subnotificados. (WHO 2016a). A região das Américas representa 3% da carga global de tuberculose, com 268 mil casos novos estimados, sendo o Brasil detentor de 33,0% da carga total de casos, seguido de Peru (14,0%), México (9,0%) e Haiti (8,0%). Na mesma região, um total de 125 mil casos de TB resistente aos medicamentos foram reportados, ou seja, aproximadamente 20% dos casos estimados (WHO 2016b).

Nos últimos 10 anos, foram registrados em média no Brasil 71 mil casos novos de TB por ano. Sendo diagnosticados e acompanhados 246 casos novos de monorresistência, 80 de polirresistência, 713 de multidrogarresistência ou resistência

à rifampicina e 2 casos de resistência extensiva pelo Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) em 2019 (Brasil 2019f). Dos aproximadamente 72 mil casos no Brasil em 2018, 4,5 mil mortes foram entre homens, mulheres e crianças em decorrência da doença. Este é um número expressivo de mortes por tratar - se de uma doença curável em quase todas as ocasiões em pessoas com bacilos sensíveis aos medicamentos antituberculose (antiTB), desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e que haja a adequada operacionalização do tratamento, e com disponibilidade do acesso aos medicamentos gratuitos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Como mencionado, a TB é uma doença curável, em geral, os medicamentos utilizados para TB interferem no sistema enzimático do *BK* ou bloqueiam de algum metabólito essencial para o desenvolvimento do *Mtb*, sendo assim, os fármacos atuam apenas quando existe atividade metabólica. Levando em consideração o comportamento metabólico e a localização do bacilo, o esquema terapêutico antiTB para ser efetivo deve conter três grandes objetivos: (1) reduzir imediatamente o número de bacilos ativos em crescimento no paciente, diminuindo assim a gravidade da doença, prevenindo a morte e interrompendo a transmissão do *Mtb*, (2) erradicar as populações de bacilos persistentes a fim de alcançar a cura durável (prevenindo recaídas) após o fim da terapia, e (3) prevenir o desenvolvimento de cepas resistentes aos medicamentos durante a terapia (Brasil 2019g).

Um marco no que diz respeito a essa doença foi o ano de 2015. Devido à reemergência da TB nas últimas décadas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs acabar com a TB como problema de saúde pública. O recrudescimento da tuberculose em consequência da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência (AIDS) e os seus efeitos devastadores nas pessoas vivendo com o HIV – dentre eles a alta letalidade e o aumento de casos de TB resistente aos medicamentos – e a concentração da TB em populações vulneráveis socialmente, levaram à priorização no combate à doença, seja em nível global ou nacional. Nesse contexto, o Brasil tem um papel extremamente relevante. Na Assembleia Mundial da Saúde do ano de 2014, na sede da OMS em Genebra, o país foi o principal proponente de uma nova estratégia global de combate à doença, chamada de Estratégia Fim da Tuberculose (End TB Strategy). A proposta foi aprovada por unanimidade pelos países membros das Nações Unidas e tem como visão um mundo livre da tuberculose até o ano de 2035. Com metas de redução do coeficiente de incidência para menos de 10 casos

por 100 mil habitantes e redução do número de óbitos por tuberculose em 95% (Brasil 2019h).

3.2 Infecção Latente por *M. tuberculosis*

As pessoas infectadas pelo *Mtb*, podem permanecer saudáveis por muitos anos, com imunidade parcial ao bacilo. Essa condição é conhecida como Infecção Latente por *M. tuberculosis* (ILTB) sendo caracterizada pela presença de resposta imune ao *Mtb* sem evidências clínicas da TB ativa (WHO 2015, Mack *et al.*, 2009). Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mtb* (Getahun *et al.*, 2015). Sendo possível enquadrar tais pessoas com risco de desenvolver a TB em dois grandes grupos: aqueles com maior risco de exposição à tuberculose e aquelas com maior risco de progressão para tuberculose se infectadas (CDC 2013). O tabagismo está dentre os fatores associados tanto para o risco de exposição ou infecção pelo *Mtb* bem como risco aumentado de TB ativa (Getahun *et al.*, 2015, Parmer *et al.*, 2017). Apesar de grande parte da população estar infectada pelo *Mtb*, a ILTB não é uma doença de notificação compulsória (Brasil 2019i).

O tratamento da ILTB é uma importante estratégia para prevenção do adoecimento em populações com risco de desenvolver a doença, com esquema terapêutico disponível de eficácia variada entre 60% e 90%, cuja proteção pode durar em torno de 19 anos (Lobue *et al.*, 2010, Brasil 2020). O regime de tratamento com a rifampicina (RIF) é recomendado para pessoas com 50 anos ou mais, com a utilização de no mínimo 120 doses até a dose máxima de 600 mg por dia, que deverão ser tomadas idealmente em 4 meses, podendo-se prolongar por até 6 meses (Brasil 2020).

A RIF apresenta uma afinidade pelas enzimas que compõem a grande família do citocromo (CYP) P450. Em especial, demonstra alta potência em induzir a CYP2B6 (Faucette *et al.*, 2004, Kenny *et al.*, 2018) sendo comumente relacionada a diversos casos de interações medicamentosas (DDI) (Venkatesan *et al.*, 1992, Pea *et al.*, 2001, Nieme *et al.*, 2003, Rabie *et al.*, 2017), particularmente quando utilizados em doses comuns para o tratamento da TB e ILTB (Brasil 2020)

3.3 Tabagismo

A OMS estima que um terço da população mundial adulta - 1 bilhão e 200 milhões de pessoas - seja fumante, sendo 80% delas presentes em países em desenvolvimento. Cerca de 50% morrerão precocemente devido a condições associadas ao tabagismo, abreviando, em média 15 anos de vida (WHO 2008). Bangladesh é um dos países que lideram a lista de prevalência de tabagismo em sua população (43% da população) (WHO 2011). Nesta pesquisa, o Brasil (18% de prevalência de uso do tabaco à época), com taxas de prevalência do tabagismo em constante queda nos últimos anos, figurou no 13º lugar dentre 14 países estudados (WHO 2011). Em um dos últimos levantamentos realizados no país pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), a prevalência ficou em torno de 11,3% a 14,7%, dependendo da metodologia utilizada na pesquisa (Brasil 2014). Dos residentes entre as capitais do Brasil e Distrito Federal, 9,8% são indivíduos entre 50 e 64 anos fumantes (Vigitel *et al.*, 2015). Estes números são significativos uma vez que o Brasil é um dos 20 países com os maiores números absolutos de casos de TB no mundo com os coeficientes de incidência variando de 10,0 a 74,7 casos por 100 mil habitantes entre as Unidades Federativas (WHO 2016, Brasil 2019j). Complementando tais números, em dois estudos realizados no Brasil em pacientes fumantes diagnosticados com TB, demonstraram o atraso na conversão da cultura de escarro após os dois primeiros meses de tratamento (Maciel *et al.*, 2013, De Boer *et al.*, 2014), tais resultados sugerem a presença de bacilos resistentes sendo considerado o tratamento prolongado da tuberculose (Nahid *et al.*, 2016).

Levando em consideração a prevalência e a importância da TB, bem como a influência de medidas preventivas, quando realizada uma terapia combinada com aconselhamento/acompanhamento junto da utilização da bupropiona (BUP) como estratégia farmacológica por pacientes com tuberculose, a taxa de cessação do tabagismo ao final do sexto mês foi em torno de 71,7% (Aryanpur *et al.*, 2016).

Dentre as estratégias farmacológicas adotadas pelo Ministério da Saúde (MS) ao cuidado da pessoa tabagista, a utilização da BUP é recomendada àqueles pacientes que desejam abandonar o hábito de fumar (Brasil 2015b). A BUP está disponível na apresentação de 150 mg por comprimido, sendo indicado nos primeiros três dias de tratamento 1 comprimido pela manhã. A partir do quarto dia de

tratamento, até completar 12 semanas: 1 comprimido de 150 mg duas vezes ao dia, com a duração recomendada por até 12 semanas (Brasil 2015c).

A BUP é um fármaco pertencente à classe dos antidepressivos amplamente utilizada no tratamento do transtorno depressivo maior e na cessação do tabagismo (Cooper *et al.*, 1994). Como um substrato clássico para a enzima CYP2B6 é metabolizada em seu principal metabólito hidroxibupropiona (OHBUP) (Hesse *et al.*, 2000) que demonstra tempo de meia-vida de eliminação mais longa em relação a BUP, portanto, após dosagem crônica, as concentrações de metabólito excedem as concentrações da BUP (Zyban 1999).

Como a principal via de metabolismo da BUP em OHBUP é a CYP2B6, há um potencial de DDI principalmente quando administrada com indutores (Ketter *et al.*, 1995). Em um dos poucos estudos disponíveis na literatura onde é avaliada a DDI entre BUP e RIF, Loboz e colaboradores (2006) demonstraram não haver diferenças significativas na farmacocinética da BUP ou OHBUP entre indivíduos europeus e chineses quando coadministrada a RIF. A eficácia e segurança da BUP na cessação do tabagismo está diretamente relacionada com a exposição de dose, quando comparados com o placebo, pacientes que receberam 150 e 300 mg de BUP tinham 1,69 e 2,84 respectivamente mais chances de cessar o tabagismo (Johnston *et al.*, 2002). Existe também uma relação entre metabólito-resposta positiva levando em consideração os níveis da OHBUP, provavelmente devido aos altos níveis de acúmulo da OHBUP que bloqueia o desenvolvimento da preferência pelo local de condição induzido pela nicotina (indicativo do efeito recompensador da nicotina) e reduz os sinais somáticos de abstinência (Zhu *et al.*, 2012). Estudos sobre as diminuições nas concentrações plasmáticas da BUP e OHBUP após o tratamento com a RIF após um período prolongado de tratamento ainda não foram realizados, as prováveis diminuições nas concentrações plasmáticas podem influenciar o resultado clínico do paciente (Johnston *et al.*, 2001, Johnston *et al.*, 2002)

Os sistemas de saúde precisam incorporar oportunidades para incentivar e ajudar pacientes a parar de fumar (WHO 2011). No entanto, algumas lacunas precisam ser preenchidas no que diz respeito ao impacto da administração crônica de medicamentos que sabidamente causam DDI a fim de complementar e integrar ações dos manuais disponíveis para a cessação do tabagismo e pelo programa nacional de controle de tuberculose (Brasil 2015, Brasil 2019).

3.4 Modelagem Farmacocinética baseada na Fisiologia

A modelagem farmacocinética baseada na fisiologia (em inglês PBPK, Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling) é uma técnica de modelagem matemática que permite a previsão de características como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de fármacos em humanos e em espécies animais (Min et al., 2017). O uso de modelos multicompartimentais que incorporam componentes físico – químicos e fisiológicos na simulação de dados PK foi pela primeira vez adaptado por Teorell já em 1937 (Teorell et al., 19937). Com o avanço tecnológico dos computadores, melhoria nas ferramentas *in silico* / *in vitro* e conhecimento da fisiologia, a modelagem PBPK está rapidamente se tornando cada vez mais uma ferramenta popular que pode ser utilizada para (1) prever perfis PK pré-clínicos e/ou clínicos, (2) determinar as características de absorção oral, incluindo o efeito da alimentação, alteração de formulação ou ambos, (3) seleção da primeira dose em humanos, (4) prever clinicamente as potenciais interações medicamentosas, (5) prever características farmacocinéticas em populações como pediátrica, geriátrica, gestantes obstétrica e/ou com doenças concomitantes, (6) prever a farmacocinética de moléculas durante o processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos (Khalil et al., 2011, Rowland et al., 2011, Baneyx et al., 2012, Wagner et al., 2015).

Com o aumento e o desenvolvimento de novos medicamentos, a terapia clínica combinada tornou-se comum e inevitavelmente aumenta a probabilidade de DDI (Prueksaritanont et al., 2013). Em um dos esboços de orientação da Food and Drug Administration (FDA), é declarado que os metabólitos devem ser estudados em DDI se a área sob a curva do metabólito (ASC_m) for maior ou igual a 25% em relação ao fármaco inicial (CDER 2020). A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) enfatiza que, para metabólitos com ASC_m superior a 25% ou que contribuam para 10% da exposição em relação ao fármaco inicial, é recomendado avaliar seu potencial de DDI (CHMP 2013). Aproximadamente 366 estudos incluindo um ou mais modelos PBPK foram desenvolvidos entre os anos de 2008 e 2015, do total 28% representam estudos com interações farmacocinéticas medicamentosas (Sager et al., 2015).

O estudo de previsão de DDI usando a modelagem PBPK envolve o desenvolvimento de modelos PBPK para os fármacos utilizados pelas vítimas quanto

o fármaco perpetrador. Os modelos desenvolvidos são subsequentemente verificados com base em dados clínicos obtidos utilizando o regime de dosagem planejado para o estudo, em seguida, a previsão da DDI é realizada simulando a interação substrato/indutor de acordo com o desenho do estudo (Min *et al.*, 2017).

O modelo PBPK oferece um método dinâmico para avaliação da DDI baseado no mecanismo fisiológico deste processo (Vossen *et al.*, 2007, Fenneteau *et al.*, 2009). Recentemente, os modelos PBPK da BUP (Xue *et al.*, 2018) e RIF (Hanke *et al.*, 2018) foram desenvolvidos separadamente e aplicados em estudos de DDI com diferentes medicamentos. No entanto, nenhum destes estudos construíram um modelo PBPK que avaliasse o impacto da indução da CYP2B6 pela RIF no metabolismo e farmacocinética da BUP e OHBUP.

4. Justificativa

Para o sucesso do tratamento farmacológico da cessação do tabagismo é necessário garantir níveis plasmáticos adequados da bupropiona e seu principal metabólito, a hidroxibupropiona. A utilização de fármacos como a rifampicina, um potente indutor da CYP2B6, enzima essa responsável pela principal rota metabólica de conversão da bupropiona em hidroxibupropiona reduz em um primeiro momento os níveis plasmáticos destes compostos, no entanto, essa redução não se mostrou de forma significativa em estudos clínicos de dose única (Loboz *et al.*, 2006). Modelos PBPK podem ajudar a descrever o impacto da indução enzimática em parâmetros farmacocinéticos durante o cumprimento dos protocolos de administração preconizados pelo Ministério da Saúde. Levando em consideração a necessidade da integração entre os cuidados com pacientes tabagistas e infectados pelo *Mtb* a avaliação da interação medicamentosa entre os dois principais medicamentos utilizados por esses pacientes torna-se essencial, visando a garantia da cessação do tabagismo e sucesso terapêutico do tratamento da TB e impedindo a evolução da ILTB para a forma ativa da tuberculose.

"A presente dissertação encontra-se organizada na forma de um capítulo que corresponde a um artigo científico"

CAPÍTULO 1

(O artigo será submetido na revista *British Journal of Clinical Pharmacology*, após tradução para o inglês)

DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO DE BASE FISIOLÓGICA (PBPK) PARA PREVER O AJUSTE DE DOSE DA BUPROPIONA COADMINISTRADA COM RIFAMPICINA EM PACIENTES FUMANTES COM TUBERCULOSE

RESUMO: A cessação do tabagismo em pacientes diagnosticados com tuberculose (TB) ou com Infecção Latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) melhora o prognóstico da doença, evitando o surgimento de cepas resistentes bem como a falha no tratamento. A bupropiona (BUP) é um antidepressivo também utilizado por aqueles pacientes que necessitam abandonar o hábito de fumar, sendo extensivamente metabolizada em hidroxibupropiona (OHBUP) pela CYP2B6. A rifampicina (RIF) é um dos fármacos antituberculose (antiTB) utilizado no tratamento da TB e na ILTB, conhecido pela capacidade em induzir a CYP2B6. A interação farmacocinética medicamentosa entre esses fármacos não impactou significativamente nos parâmetros farmacocinéticos (PK) da BUP e seu principal metabólito (Loboz *et al.*, 2006). A modelagem farmacocinética baseada na fisiologia (PBPK) é uma ferramenta que auxilia na avaliação se a administração crônica de ambos medicamentos pode interferir nos resultados esperados. O objetivo do presente estudo é avaliar a interação medicamentosa entre bupropiona e rifampicina em pacientes com tuberculose através de modelagem PBPK durante três meses de utilização conjunta. Os dados para construção e validação do modelo para cada um dos fármacos (BUP, OHBUP e RIF) foram coletados após revisão na literatura. O software PK-Sim[®] foi utilizado para modelagem de dados. A construção do modelo foi realizada utilizando dados *in silico* / *in vitro* / *in vivo* comparando os parâmetros PK observados com os previstos. Os resultados demonstram a capacidade do modelo em descrever os parâmetros PK em diferentes doses, bem como a interação farmacocinética medicamentosa já descrita. A partir do modelo de interação desenvolvido não houve impacto significativo na farmacocinética da BUP e OHBUP após três meses de tratamento, garantindo a dose/exposição relacionada à eficácia do tratamento para cessação do tabagismo. A integração dos guias clínicos podem melhorar a terapia farmacológica de pacientes fumantes com TB ou ILTB, auxiliando na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras - chaves: tuberculose; tabagismo; bupropiona; rifampicina; hidroxibupropiona; interação medicamentosa; modelo PBPK.

DEVELOPMENT OF A PHYSIOLOGICAL BASED PHARMACOKINETIC MODEL (PBPK) TO PREDICT THE DOSAGE ADJUSTMENT OF BUPROPIONA CO ADMINISTERED WITH RIFAMPICIN IN SMOKING PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

ABSTRACT: Smoking cessation in patients diagnosed with tuberculosis (TB) or Latent M. tuberculosis infection (LTB) improves the prognosis of the disease, preventing the emergence of resistant strains as well as treatment failure. Bupropion (BUP) is an antidepressant also used by those patients who quit smoking, being extensively metabolized to hydroxybupropion (OHBUP) by CYP2B6. Rifampicin (RIF) is one of the anti-tuberculosis drugs (antiTB) used to treat TB and LTB, known for its ability to induce CYP2B6. The pharmacokinetic drug interaction between these drugs did not impact complications in the pharmacokinetic parameters (PK) of BUP and its main metabolite (Loboz et al., 2006). Pharmacokinetic modeling based on physiology (PBPK) is a tool that assists in the assessment of whether the chronic administration of both drugs can interfere with the expected results using. The aim of the present study is to evaluate a drug interaction between bupropion and rifampicin in patients with tuberculosis through PBPK modeling during three months of joint use. The data for model construction and validation for each of the drugs (BUP, OHBUP and RIF) were collected after review in the literature. The PK-Sim® software was used for data modeling. The construction of the model was performed using data *in silico* / *in vitro* / *in vivo* comparing the observed PK parameters with the results. The results demonstrate the model's ability to define the PK parameters at different doses, as well as a pharmacokinetic drug interaction already published. From the interaction model developed, there was no significant impact on the pharmacokinetics of BUP and OHBUP after three months of treatment, guaranteeing the dose / exposure related to the treatment effectiveness for smoking cessation as well as the help for patients with depression. The integration of clinical guides can improve pharmacological therapy for clinical patients with TB or LTB, also helping those patients with signs and symptoms of depression.

Keywords: tuberculosis; smoking; bupropion; rifampicin; hydroxybupropion; drug interaction; PBPK model.

1. Introdução

Tuberculose (TB) continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo mundo. Em 2019, aproximadamente 10 milhões de pessoas desenvolveram TB ativa, e 1,3 milhões morreram da doença, sendo responsável por mais mortes do que qualquer outra doença infecciosa (WHO 2020a). O Brasil encontra-se entre os 30 países com elevada carga de TB e entre os 14 com maior número de tabagistas (Brasil 2019a, Brasil 2015a). Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com o *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), com a presença de resposta imune à infecção do *Mtb* sem evidências da TB ativa caracterizando a infecção latente por tuberculose (ILTB) (WHO 2015, Mack *et al.*, 2009, Getahun *et al.*, 2015).

Em comparação com os não fumantes, aqueles que fumam tabaco tem o dobro do risco de contrair TB, e os pacientes com TB que fumam têm o dobro do risco de morte durante o tratamento da TB (Slama *et al.*, 2007, Gajalakshmi *et al.*, 2003). Atualmente, há mais de 1 bilhão de tabagistas em todo mundo, somam-se os casos da TB com doenças não transmissíveis e o uso de tabaco uma parte substancial de morbidade e mortalidade, onde recursos de saúde são limitados para gerenciar tais doenças, dificultando assim a estratégia para o fim da TB (WHO 2020b, WHO 2008, WHO 2017).

A bupropiona (BUP) é um fármaco antidepressivo utilizado também para cessação do tabagismo. BUP é metabolizada majoritariamente pela enzima CYP2B6 em hidroxibupropiona (OHBUP), metabólito que contribui para sua atividade farmacológica (Jefferson *et al.*, 2005, Hesse *et al.*, 2000). O tratamento farmacológico da TB e/ou ILTB consiste na utilização da rifampicina (RIF), um antibiótico com conhecida afinidade pelas enzimas do citocromo P450 bem como capacidade de induzir a CYP2B6 (Brasil 2019b, Faucette *et al.*, 2004). Não houve impacto significativo na farmacocinética da BUP quando coadministrada com RIF, sinalizando que a interação entre os dois medicamentos pode auxiliar no tratamento de pacientes tabagistas com TB ou ILTB em abandonar o hábito de fumar (Loboz *et al.*, 2006). Apesar disso, são necessárias avaliações do uso crônico desses medicamentos a fim de garantir o sucesso na terapêutica do tabagismo bem como melhoria nos resultados referentes à infecção pelo *Mtb*.

A modelagem farmacocinética baseada na fisiologia (em inglês PBPK, Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling) é uma ferramenta que permite explorar e prever quantitativamente parâmetros farmacocinéticos (PK) de fármacos e a magnitude das interações farmacocinéticas medicamentosas (em inglês DDI, drug - drug interaction). Sendo recomendado cada vez mais pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) para estágios iniciais durante o desenvolvimento de medicamentos, além de ensaios clínicos dedicados para encontrar recomendações de dosagem para substâncias que interagem ou tratamento em populações especiais por exemplo gestantes, idosos ou pacientes com problemas hepáticos (FDA 2016, EMA 2012, Kuepfer *et al.*, 2016).

O objetivo do presente estudo é avaliar a interação medicamentosa entre bupropiona e rifampicina e o impacto na formação de hidroxibupropiona em pacientes com tuberculose através de modelagem PBPK durante três meses de administração conjunta dos fármacos.

2. Metodologia

2.1 Software

A modelagem PBPK foi realizada utilizando o software PK-SIM[®] versão 9.1. (Open Suite Pharmacology -OSP Suite). O software permite a modificação dos parâmetros do sistema e da estrutura do modelo pelo usuário estando disponível gratuitamente no GitHub (acessível em www.open-systems-pharmacology.org), juntamente com modelos publicados e tutoriais. A otimização de parâmetros foi realizada usando o algoritmo de Monte Carlo do “Parameter Identification Toolbox” do próprio PK-SIM[®] quando necessário.

2.2 Desenvolvimento do modelo

Uma abordagem de fluxo de trabalho em três estágios foi aplicada neste trabalho (Figura 1).

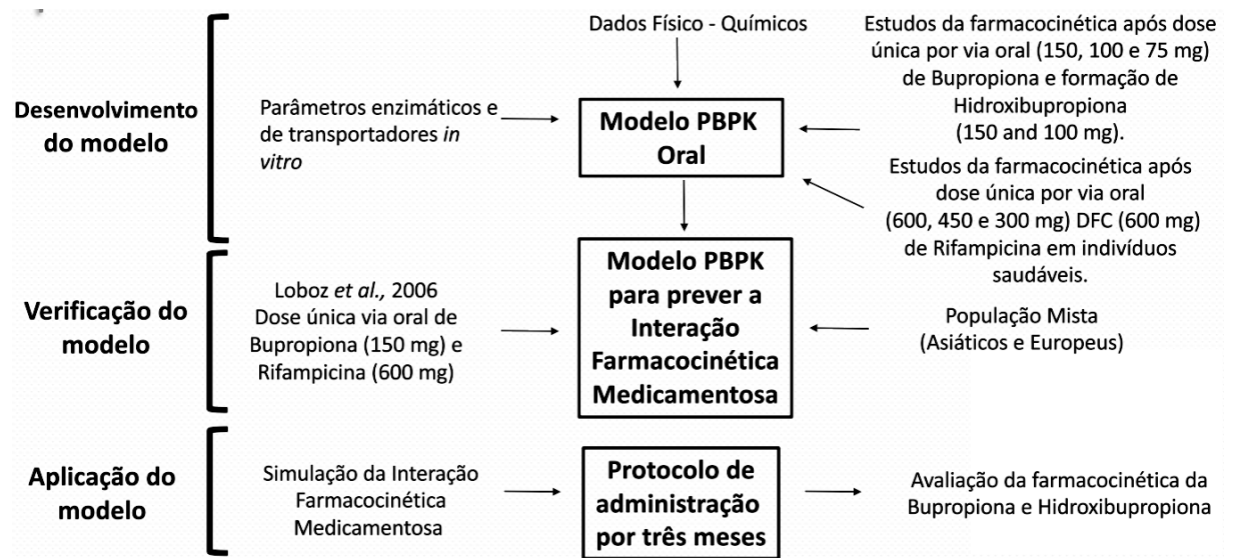


Figura 1: Ilustração esquemática do fluxo de trabalho de desenvolvimento, verificação e aplicação do modelo farmacocinético de base fisiológica. DDI, interação fármaco - fármaco, FDC, Dose Fixa Combinada.

Para estabelecer os modelos da BUP e OHBUP, uma extensa pesquisa bibliográfica foi conduzida, coletando (a) parâmetros físico-químicos, incluindo peso molecular, LogP, pKa e fração livre no plasma obtidos de previsões *in vitro* ou *in silico* conforme a tabela 1, (b) informações sobre processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, e (c) estudos clínicos em dosagens únicas de administração via oral para indivíduos saudáveis (Jamei *et al.*, 2009).

A BUP é rapidamente absorvida com tempo médio até chegar a concentração máxima de aproximadamente 2 a 5 horas, dependendo da formulação utilizada (Dhillon *et al.*, 2008). Entre 82% e 87% da BUP liga-se a alfa -1 glicoproteína ácida, devido às suas características básicas (Worral *et al.*, 2004), sendo extensivamente metabolizada no fígado pela CYP2B6 em seu principal metabólito, a OHBUP, outros dois importantes metabólitos a threohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona são gerados pela carbonil redutase, não ocorrendo a participação de outras isoenzimas da família do citocromo P450 nessa via metabólica (Hesse *et al.*, 2006). Após administração por via oral da BUP a recuperação na urina é predominantemente na forma de seus metabólitos, com uma média de eliminação de 20 - 21 horas e aproximadamente 20 horas para a OHBUP (Hsyu *et al.*, 1997, Findlay *et al.*, 1981).

O modelo para a rifampicina foi adaptado a partir dos valores disponíveis do próprio software e realizada as análises em diferentes perfis de concentração-tempo em indivíduos saudáveis e com tuberculose. A RIF é um antibiótico usado para o tratamento de infecções por micobactérias, incluindo a TB e hanseníase. Investigações de interações farmacocinéticas medicamentosas indicam a potência em induzir inúmeras enzimas que metabolizam fármacos (CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19) e transportadores (P-gp, MRP2, MRP3, MRP4, OATP1A2). Este estudo foca nos efeitos da indução da CYP2B6 pela rifampicina, por envolver a expressão gênica e portanto levar vários dias para se desenvolver completamente, deve-se atentar ao protocolo de administração. Os processos de integração e teste descritos como vitais para a farmacocinética da rifampicina resultaram em um modelo final presente no PK-SIM[®] que aplica o transporte por OATP1B1, metabolismo por arilacetamida desacetilase (AADAC), transporte por gp-P e filtração glomerular, bem como a auto-indução da expressão de OATP1B1, AADAC e P-gp (Hanke *et al.*, 2018).

As simulações individuais foram desenvolvidas com base em um indivíduo europeu do sexo masculino saudável, 30 anos de idade, peso corporal de 73 kg e

altura de 176 cm. Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e proteínas relevantes relatadas para governar a farmacocinética (PK) de cada um dos compostos foram implementados nos modelos e testados em relação a sua capacidade em descrever a PK já observada (Tabela 1).

O desenvolvimento inicial do modelo para a BUP levou em consideração três estudos clínicos em que a BUP foi administrada em doses orais únicas de 150 mg (Hsyu *et al.*, 1997), 100 mg (Findlay *et al.*, 1981) e 75 mg (Hesse *et al.*, 2006). A formação de OHBUP foi adicionada ao modelo inicial após dose oral de 150 mg (Hsyu *et al.*, 1997) e 100 mg (Posner *et al.* 1985).

No que diz respeito à avaliação do modelo para RIF foi levado em consideração três estudos clínicos em que foi utilizada apenas a RIF nas concentrações de 600 mg (Acocella *et al.*, 1971), 450 mg (Agrawal *et al.*, 2004) e 300 mg (Chouchane *et al.*, 1995). As propriedades físico-químicas para construção do modelo foram importadas do próprio PK-SIM[®] (Tabela 1).

Tabela 1: Parâmetros físico - químicos e farmacocinéticos utilizados para construção do modelo PBPK da bupropiona, hidroxibupropiona e rifampicina no PK-SIM[®].

Parâmetros (unidades)	Bupropiona (valores)	Referência	Hidroxibupropiona (valores)	Referência	Rifampicina (valores)	Referência
Peso Molecular (g/mol)	239.74	DrugBank	255.74	Xue <i>et al.</i> , 2018	822.94	PK-SIM [®]
LogPo:w	3.28	DrugBank	0.38	Xue <i>et al.</i> , 2018	2.62	PK-SIM [®]
pKa	8.22	DrugBank	7.4	Xue <i>et al.</i> , 2018	1.7/7.9	PK-SIM [®]
fu,plasma	0.16	Resse <i>et al.</i> , 2008	0.16	Xue <i>et al.</i> , 2018	0.11	PK-SIM [®]
Tlag (h)	0.8	Findlay <i>et al.</i> , 1981	-	-	-	-
Metabolização Enzimática	CYP2B6	Metabolito: OHBUP	-	-	AADCA	Nakajima <i>et al.</i> , 2011
V _{máx} (pmol/min por milligrama)	3623	Hesse <i>et al.</i> , 2006	-	-	6.5	PK-SIM [®]
K _m (μM)	89	Hesse <i>et al.</i> , 2006	-	-	195.1	PK-SIM [®]
Enzima	-	-	-	-	ABCB1	Collet <i>et al.</i> , 2004
Transportadora (GTI)						
V _{max} (μmol/L/min)	-	-	-	-	2.87	PK-SIM [®]
K _m (μmol/L)	-	-	-	-	55	PK-SIM [®]
Enzima	-	-	-	-	OATP1B1	Tirona <i>et al.</i> , 2003
Transportadora (liver)						

V _{máx} ($\mu\text{mol/L/min}$)	-	-	-	-	0.37	PK-SIM [®]
K _m ($\mu\text{mol/L}$)	-	-	-	-	1.5	PK-SIM [®]
Induction	-	-	-	-	CYP2B6	Odette <i>et al.</i> , 2016
EC ₅₀ (μM)	-	-	-	-	0.2	
E _{máx}	-	-	-	-	8.3	

LogP_{o/a}: Lipofilicidade óleo / água, fu, p, fração livre no plasma, Tlag, tempo de latência, V_{máx}, Taxa metabólica máxima, K_m, Constante de Michaelis -
Menten, BUP, Bupropiona, OHBUP: Hidroxibupropiona.

2.3 Avaliação do modelo

A seleção do modelo foi baseada em sua capacidade de descrever e prever os perfis de concentração-tempo dos estudos clínicos selecionados. Além disso, foram avaliadas a plausibilidade fisiológica, a precisão das estimativas dos parâmetros e as previsões em populações (Kuepfer *et al.*, 2016)

Os modelos foram avaliados por comparação dos perfis de concentração-tempo, área sob a curva de concentração plasmática do tempo zero ao infinito (ASC_{0-inf}), valores de concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e tempo máximo para alcançar o pico ($T_{m\acute{a}x}$). Como medida quantitativa do desempenho descritivo e preditivo de cada modelo na população, calculou-se o AFE (em inglês AFE, Averaged Fold Error) calculado de acordo com a equação 1:

Equação 1:

$$AFE = 10^{1/n} * Soma (Log_{10} \text{ predito/observado})$$

Onde n é o número de amostras coletadas, *predito* é a concentração plasmática obtida após as simulações em um determinado tempo e *observado* é a concentração plasmática em um determinado tempo retirada da literatura, utilizando o software Graph Grabber versão 2.02, selecionando manualmente os pontos do perfil médio de concentração *versus* tempo e quando possível os valores do desvio padrão (DP).

Um intervalo de AFE foi utilizado como referência para a avaliação da precisão de previsão dos parâmetros farmacocinéticos (PK) (ASC_{0-inf} , $C_{m\acute{a}x}$ e $T_{m\acute{a}x}$). Valores na faixa de 0,5 a 2 foi aceita como parte do desempenho preditivo "ótimo" (De Buck *et al.*, 2007, Xue *et al.*, 2017, Badhan *et al.*, 2019).

Os valores de volume de distribuição (V_d) e *clearance* (CL) resultantes das simulações com os valores observados durante os estudos clínicos foram analisados a partir do cálculo do erro predito (em inglês PE, Predicted Error) (equação 2), a fim de descrever a correta fase de distribuição e eliminação dos compostos nos indivíduos.

Equação 2:

$$PE = \text{Observado}/\text{Predito}$$

Onde *Observado*, são os valores dos parâmetros PK (*Vd* ou *CL*) relatados na literatura e *Predito*, são valores dos parâmetros PK (*Vd* ou *CL*) obtidos a partir das simulações.

O refinamento do modelo sucedeu com a utilização de perfis de concentração-tempo de pacientes saudáveis que receberam RIF em formulações em dose fixa combinada (DFC) com isoniazida, pirazidamida e etambutol (Agrawal *et al.*, 2004) e avaliação do perfil de concentração-tempo em pacientes com tuberculose que receberam apenas RIF (Ruslami *et al.*, 2007). A capacidade dos modelos desenvolvidos em prever adequadamente os parâmetros PK de um estudo de interação medicamentosa farmacocinética entre a rifampicina e bupropiona foi avaliado após a integração de ambos (Loboz *et al.*, 2006).

2.4 Aplicação do Modelo PBPK

O modelo final da rifampicina foi integrado ao modelo da bupropiona para avaliar sua interação medicamentosa ao nível da CYP2B6. Para descrever a influência da RIF nesse processo, foi inserida a indução da CYP2B6 pela RIF foi modelada com valores de metade da concentração efetiva máxima (EC50) igual a 0,2 µM e efeito máximo (Emáx) igual a 8,3 (Odette *et al.*, 2016). O protocolo de administração consistiu em uma dose única diária de 600 mg de RIF durante 7 dias, no oitavo dia, foi administrado uma única dose de 150 mg de BUP, ambos por via oral, com a administração de RIF (600 mg) continuada por mais 3 dias (Loboz *et al.*, 2006). Considerando a variabilidade genotípica da CYP2B6 entre a população branca e chinesa que poderia interferir na farmacocinética da BUP foram realizadas simulações com a amostragem mista dessas populações, unindo um grupo populacional de 100 asiáticos (50% homens e 50% mulheres) com idade variando entre 25 e 81 anos, peso entre 50 Kg e 60 Kg e altura entre 159 cm e 170 cm, com um grupo populacional de 100 indivíduos europeus (50% homens e 50% mulheres) com idade variada entre 25 e 55 anos, peso entre 72 Kg e 74 Kg e altura entre 175

cm e 178 cm, conforme a média dos parâmetros demográficos observados por Loboz e colaboradores (2006).

A capacidade do modelo integrado em prever a interação farmacocinética medicamentosa foi avaliada por comparação do perfil de concentração plasmática-tempo da BUP na presença do indutor (RIF) prevista *versus* observado (Loboz *et al.*, 2006) durante a coadministração. Como parte da validação do modelo PBPK foi realizado o cálculo da razão da ASC e razão da $C_{m\acute{a}x}$ na presença do indutor utilizando a equação 3 e equação 4, respectivamente.

Equação 3:

$$ASC_{raz\tilde{a}o} = ASC_{indutor} / ASC$$

Equação 4:

$$C_{m\acute{a}x}_{raz\tilde{a}o} = C_{m\acute{a}x}_{indutor} / C_{m\acute{a}x}$$

Onde a $ASC_{indutor}$ e $C_{m\acute{a}x}_{indutor}$ são os valores da bupropiona obtidos após a coadministração com a rifampicina e ASC e $C_{m\acute{a}x}$ são os valores na ausência da indução enzimática.

O AFE das $ASC_{raz\tilde{a}o}$ e $C_{m\acute{a}x}_{raz\tilde{a}o}$ previstas foram calculados de acordo com a equação 1, como medida quantitativa da precisão da previsão de cada simulação de interação farmacocinética medicamentosa.

2.4 Características dos pacientes virtuais

Para prever quantitativamente a variabilidade dos perfis simulados de concentração plasmática-tempo de BUP, OHBUP e RIF para os diferentes cenários avaliados foi gerado uma população virtual de 100 indivíduos saudáveis, população “Healthy Volunteers” fornecida pelo software. Os parâmetros demográficos dos indivíduos utilizados nos estudos clínicos estão disponíveis na TABELA X, para parâmetros como idade, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC), assumiu-se os valores gerados pelo PK-Sim[®] entre os valores médios observados, utilizando apenas um grupo populacional de Healthy Volunteers para todas as simulações

realizadas. Parâmetros fisiológicos, como volumes de órgãos, taxas de fluxo sanguíneo e características gastrointestinais, foram definidos de acordo com dados disponíveis no PK-SIM[®] (Willmann *et al.*, 2007, Valentin *et al.*, 2002b).

Tabela x: Valores médios dos parâmetros demográficos utilizados para criação da população Healthy Volunteers.

Bupropiona / Hidroxi-bupropiona	Healthy Volunteers	Hsyu <i>et al.</i> , 1997 (BUP e OHBUP 150 mg)	Findlay <i>et al.</i> , 1981 (100 mg)	Hesse <i>et al.</i> , 2006 (75 mg)	Posner <i>et al.</i> , 1985 (OHBUP 100mg)	-
Parâmetros	-	-	-	-	-	-
Idade (anos)	21 - 48	26.7 ± 4.9	19 - 43	18 - 45	29.5 (22 - 42)	-
Peso (Kg)	45 - 105	67.6 ± 6.6	55.6 ± 95.3	-	80 (66 - 101)	-
Altura (cm)	145 - 195	-	-	-	-	-
IMC	18 - 34	-	-	-	-	-
Rifampicina		Acocella <i>et al.</i> , 1971 (600 mg)	Agrawal <i>et al.</i> , 2002 (450 mg)	Chouchane <i>et al.</i> , 1995 (300 mg)	Agrawal <i>et al.</i> , 2004 (600 mg DFC)	Ruslami <i>et al.</i> , 2007 (600 mg em TB)
Parâmetros	-	-	-	-	-	-
Idade (anos)	21 - 48	-	-	39 ± 9.63	18 - 55	27 (18-55)
Peso (Kg)	45 - 105	-	-	63.4 ± 12.15	> 50	47.3 ± 6.9
Altura (cm)	145 - 195	-	-	-	-	-
IMC	18 - 34	-	-	-	-	18.4 ± 2.6

Valores entre parênteses representam valores mínimos e máximos, respectivamente, observados pelos autores. OHBUP, hidroxi-bupropiona, DFC, dose fixa combinada, TB, tuberculose.

4. Discussão

Boa parte da população mundial já teve contato com *Mtb* sem o desenvolvimento da forma ativa da tuberculose, caracterizando assim a ILTB, sendo os fumantes uma população de risco que merece uma maior atenção devido ao mau prognóstico associado ao tabagismo bem como falhas ao tratamento da TB e desenvolvimento de cepas resistentes aos tratamentos preconizados. A cessação do tabagismo por pacientes com TB ou ILTB evitaria a evolução da doença bem como melhora na qualidade de vida dessas pessoas. Medicamentos como a bupropiona, um conhecido substrato da CYP2B6, vem sendo amplamente utilizados para a cessação do tabagismo, já o tratamento da TB e da ILTB consiste na utilização da rifampicina, um potente indutor da CYP2B6, tais aspectos não impediriam a integração de ambos os medicamentos aos cuidados daqueles pacientes tabagistas infectados pelo *Mtb* evitando principalmente a evolução da doença.

Modelos PBPK da bupropiona, hidroxibupropiona e rifampicina foram desenvolvidos com sucesso, incorporando boa parte do conhecimento atual sobre os processos que controlam as PKs desses fármacos. Todos os modelos foram estabelecidos utilizando estudos clínicos disponíveis na literatura e demonstraram um bom desempenho nas diferentes doses administradas e protocolos de administração. A avaliação do modelo compreendeu a comparação dos perfis de concentração-tempo previstos com os observados, valores de ASC, C_{máx}, T_{máx}, V_d e CL, avaliação gráfica e cálculos do AFE e PE como medida de desempenho descritivo e preditivo e a aplicação dos modelos desenvolvidos de forma independente para a previsão de DDI.

A BUP é extensivamente metabolizada pelo fígado pela CYP2B6 e menos de 1% é eliminado de forma inalterada na urina (Schroeder et al., 1983; Jefferson et al., 2005). Sempre que disponível e de acordo com a expressão proteica da literatura, os perfis de transcrição reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) do banco de dados de expressão PK-SIM[®] foram usados para definir a distribuição relativa dessas proteínas nos tecidos (Meyer et al., 2012). Os parâmetros da cinética

enzimática da CYP2B6 ($V_{\text{máx}}$ e K_m) referente ao metabolismo da BUP e formação da OHBUP foram integradas no modelo, de acordo com estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos (Hesse *et al.*, 2000; Kirchheiner *et al.*, 2003) (Tabela 1).

O modelo foi capaz de prever com confiabilidade a distribuição e eliminação em diferentes doses da BUP, confirmando a linearidade entre as doses estudadas e seus valores dentro do intervalo de confiança estipulado (Hsyu *et al.*, 1997, Findlay *et al.*, 1981, Hesse *et al.*, 2006). O refinamento do modelo foi subsequentemente conduzido demonstrando não haver diferenças significativas nos parâmetros PK entre indivíduos fumantes e não fumantes, como já relatado por Hsyu e colaboradores (1997).

As propriedades físico-químicas da OHBUP foram obtidas a partir de predições *in silico* (Xue *et al.* 2018), mesmo havendo poucos estudos que incluem a farmacocinética do metabolito da BUP para posterior comparação (Worral *et al.* 2004) o modelo PBPK foi capaz de prever as concentrações plasmáticas da OHBUP a partir da administração da administração de BUP com exatidão, mesmo com a presença de um indutor.

O modelo de RIF apresentado sofre metabolismo pela arilacetamida desacetilase (AADC) e transporte pelo polipeptídeo transportados de ânions orgânicos (OATP) 1B e P-gp, conforme descrito na literatura. Nenhum outro processo enzimático de eliminação foi implementado visto que até o momento não há evidências conclusivas de eliminação da RIF por outras vias (Hank *et al.*, 2018). Além disso, a indução da CYP2B6 foi incorporada para prever o impacto na farmacocinética da BUP.

Outro aspecto avaliado durante o processo de desenvolvimento e validação do modelo PBPK é a diminuição das concentrações séricas de albumina plasmática em pacientes com tuberculose (Rafiq *et al.*, 2010). Essa diminuição está relacionada com comorbidades mais graves ou a desnutrição (Ramakrishnan *et al.*, 2008, McIlleron *et al.*, 2006). De maneira já demonstrada na literatura, tal co-variável não impacta significativamente em parâmetros como ASC e $C_{\text{máx}}$ da RIF entre indivíduos saudáveis ou com tuberculose (Stott *et al.*, 2018), logo, o perfil farmacocinético da RIF em indivíduos com tuberculose foi avaliado frente ao modelo PBPK desenvolvido utilizando os achados clínicos de Rusalami e colaboradores (2007), conforme a figura 4 e tabela 3, demonstrando a capacidade do modelo

desenvolvido em ser utilizado para a avaliação farmacocinética em indivíduos saudáveis ou com tuberculose.

Em humanos a BUP liga-se entre 82% a 88% nas proteínas plasmáticas e devido suas características básicas, se ligaria a proteína reativa de fase aguda, a glicoproteína ácida alfa-1, não sofrendo impacto em seu perfil de concentração-tempo em pacientes que apresentam diminuição nas concentrações séricas de albumina (Findlay *et al.*, 1981, Worrall *et al.*, 2004), como em pacientes com tuberculose. Outra variável levada em consideração na validação do modelo PBPK foi a interferência da formulação da RIF de forma única ou em DFC (Babalik *et al.*, 2013). Foram avaliadas formulações únicas da RIF em diferentes concentrações bem como seu perfil em DFC em indivíduos saudáveis seguindo o estudo clínico de Agrawal e colaboradores (2004), o modelo PBPK foi capaz de prever a não linearidade entre doses já descrita na literatura (Acocela *et al.*, 1971, Ruslami *et al.*, 2007). Foi possível prever perfis da RIF tanto na forma única quanto na forma de DFC, de modo que diferenças importantes nas concentrações de rifampicina e isoniazida relatadas em estudos clínicos em DFC devem-se as diferenças entre os produtos farmacêuticos, condição de jejum e/ou alimentação rica em gordura ou coinfeção pelo HIV e não uma relação direta com a tuberculose (McIlleron *et al.*, 2006, Peloquin *et al.*, 1999, Tappero *et al.*, 2005).

A modelagem de interação medicamentosa demonstra um desempenho muito bom do modelo para predição da interação entre a RIF, BUP e OHBUP na gama do protocolo testado. Isso é ilustrado pelos perfis de concentração plasmática-tempo e parâmetros PK já citados, além das razões de $ASC_{razão}$ e $Cmáx_{razão}$ (Tabela 4) bem como os AFEs e PE correspondentes.

A CYP2B6 apresenta uma ampla variabilidade interindividual em sua expressão hepática (Lang *et al.*, 1997, Code *et al.*, 1997, Stresser *et al.*, 1999). Níveis mais baixos foram encontrados em indivíduos do Leste Asiático do que em indivíduos europeus, sugerindo uma diferença na atividade da CYP2B6 entre os indivíduos (Sundberg *et al.*, 2005). A possível interferência na farmacocinética do substrato da CYP2B6 devido a essa variabilidade enzimática foi testada utilizando uma população mista (Loboz *et al.*, 2006). O platô presente nos dados observados na figura 5 e não previsto com exatidão, mas dentro dos limites determinados (mesmo utilizando uma população de chineses e europeus) pelo modelo PBPK pode ser justificado por tratar-se de um perfil de concentração-tempo médio entre

europeus e chineses, bem como a coleta das amostras para avaliação farmacocinética serem feitas após 3 dias da ingestão da dose de BUP (Loboz *et al.*, 2006) e não pela farmacogenômica da CYP2B6 uma vez que os valores de AFE e PE estão dentro do intervalo de confiança adotado, não avaliando dessa forma as variações enzimáticas e função da CYP2B6 entre grupos étnicos, dessa forma as possíveis diferenças que podem afetar o metabolismo e consequente perfil farmacocinético e farmacodinâmico não foi avaliado (Hesse *et al.*, 2004, Lamba *et al.*, 2003).

A previsão bem-sucedida dos perfis de concentração plasmática-tempo da BUP e OHBUP durante a coadministração do indutor é interpretada como uma indicação da simulação correta dos parâmetros PK, bem como da implementação adequada das vias responsáveis por esse cenário.

A dosagem crônica de BUP coadministrada com RIF em um cenário onde pacientes tabagistas com TB e/ou ILTB necessitam abandonar o hábito de fumar a fim de um bom prognóstico frente a evolução clínica da doença foi analisada. O modelo PBPK de interação medicamentosa foi capaz de prever a diminuição da área sob a curva da BUP e OHBUP ao longo de uma administração crônica, até o momento apenas resultados de avaliação farmacocinética após a ingestão de uma única dose foram avaliados (Loboz *et al.*, 2006). A redução na ASC_{0-inf} da hidroxibupropiona é consistente com o fato da rifampicina provavelmente influenciar a eliminação da hidroxibupropiona, no entanto, ainda há necessidade de informações detalhadas sobre as rotas de eliminação deste metabólito (Dwoskin *et al.*, 2006).

Uma vez que o sucesso do tratamento farmacológico com a BUP para a cessação do tabagismo está relacionado a exposição de dose do fármaco e seu metabólito (Johnston *et al.*, 2002, Zhu *et al.*, 2012) as $C_{máx}$ da BUP mantiveram-se dentro dos valores previstos em indivíduos que não sofreram ação de um indutor enzimático. Por ser extensivamente metabolizada no fígado após administração oral, as $C_{máx}$ de OHBUP podem superar entre 4 e 7 vezes os valores da BUP (Jefferson *et al.*, 2005). Ao final do terceiro mês de utilização crônica de BUP e RIF as concentrações previstas de OHBUP demonstraram valores próximos ao dobro das previstas após dose única de BUP, esse resultado pode garantir a resposta positiva para cessação do tabagismo uma vez que pacientes com níveis superiores a 700 ng/mL de OHBUP mantiveram-se abstinentes nas semanas 3, 7 e 26 após o

tratamento com a BUP (Zhu *et al.*, 2012). Ainda são necessários estudos associando a toxicologia aos metabólitos da BUP (Dwoskin *et al.*, 2006), em modelos pré-clínicos utilizando doses crônicas exageradas de BUP, cães desenvolveram hepatotoxicidade reversível e anemia leve (Tucker *et al.*, 1983). Em casos de overdose em humanos a ingestão de 8,9 gramas foi a responsável por causar convulsões após 4 horas (Japsen *et al.*, 2003), quando co administrada com midazolam, apenas delírios paranóicos foram relatados (Wang *et al.*, 2005). São mais comuns convulsões após overdose de BUP em comprimidos de imediata liberação (2 h a 5 h após ingestão), ocorrendo também em indivíduos que co-ingeriram álcool (Balit *et al.*, 2003).

Uma das barreiras para cessação do tabagismo em pacientes com TB é a alta dependência de nicotina e tabagismo diário superior a 15 cigarros (Zvolska *et al.*, 2020). Pacientes que fumavam $17,02 \pm 10,87$ cigarros por dia e receberam a terapia combinada para tratar a TB juntamente com o tratamento farmacológico e sessões de terapia comportamental para cessação do tabagismo ao final do sexto mês obtiveram taxas de abstinência de aproximadamente 71% em comparação ao grupo controle (Aryanpur *et al.*, 2016). A BUP também é capaz de reduzir significativamente o escore de depressão em fumantes altamente dependentes (Hughes *et al.*, 2014). O modelo PBPK desenvolvido após os três meses de tratamento conjunto, previu que o impacto da indução enzimática não interfere de forma significativa nos parâmetros farmacocinéticos avaliados, sendo possível integrar os protocolos clínicos entre indivíduos tabagistas com TB e ou ILTB que apresentem sinais de depressão.

5. Conclusão

Nossos resultados sugerem que a utilização da rifampicina não influencia ao final do terceiro mês as concentrações de bupropiona e hidroxibupropiona, garantindo as concentrações necessárias para que indivíduos fumantes possam finalizar o tratamento farmacológico para cessação do tabagismo, evitando a progressão da tuberculose, bem com o auxílio em pacientes com depressão. Os resultados aqui demonstrados podem auxiliar complementando e assim integrando os guias atuais para cessação do tabagismo e controle da tuberculose.

6. Referências

Acocella G, *et al.* Kinetic studies on rifampicin. I Serum concentration analysis in subjects treated with different oral doses over a period of two weeks. **Chemotherapy**, 1971. 16: 356 - 370.

Agrawal S, *et al.* Assessment of bioequivalence of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels. **International Journal of Pharmaceutics**, 2002, 233. 169–177.

Agrawal S, *et al.* Bioequivalence trials of rifampicin containing formulations: extrinsic and intrinsic factors in the absorption of rifampicin. **Pharmacological Research**, 2004. 50 : 317 - 327.

Aryanpur M, *et al.* A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. **BMC Infectious Diseases**, 2016. 16:369

Babalık A. *et al.* Pharmacokinetics and serum concentrations of antimycobacterial drugs in adult Turkish patients. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, 2013. 17(11):1442–1447.

Badhan R,K,S, *et al.* The optimization of methadone dosing whilst treating with rifampicin: A pharmacokinetic modeling study. **Drug and Alcohol Dependence**, 2019. 168 - 180.

Balit C,R. Bupropion poisoning: A case series. **Medicinal Journal of Australia**, 2003;178:61–63.

Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica. Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica. **Cuidado ao tabagista**. Brasília - DF, 2015. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_40.pdf. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (a). Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica. Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica. **Cuidado ao tabagista**. Brasília - DF, 2015. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_40.pdf. Pág. 24 Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (b). Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 73. Acesso em: 01 Março de 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 01 Março de 2021.

Chouchane, N, *et al.* Bioequivalence study of two pharmaceutical forms of rifampicin capsules in man. **European Journal Drug Metabolism and Pharmacokinetic**, 1995. 4 : 315 - 320.

Code E, L, *et al.* Human cytochrome P4502B6: interindividual hepatic expression, substrate specificity, and role in procarcinogen activation. **Drug Metabolism Disposition**, 1997;25:985-93.

De Buck, S,S, *et al.* Prediction of human pharmacokinetics using physiologically based modeling: a retrospective analysis of 26 clinically tested drugs. **Drug Metabolism Disposition**. 2007. 35, 1766–1780.

Dhillon,S, *et al.* Bupropion A Review of its Use in the Management of Major Depressive Disorder.**Drugs**, 2008. 68 (5).

Dwoskin L, P. *et al.* Review of the Pharmacology and Clinical Profile of Bupropion, an Antidepressant and Tobacco Use Cessation Agent. **CNS Drug Reviews**, 2006.12, No. 3–4, pp. 178–207.

European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2** Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf. Acesso em: 01 Março de 2021.

Faucette S,R, *et al.* Regulation of CYP2B6 in primary human hepatocytes by prototypical inducers. **Drug Metabolism and Disposition**, 2004. 32:348–358, 2004.

Findlay (a), J, W, *et al.* Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. **European Journal Clinical Pharmacology**. 1981;21 :1 27-1 35.

Gajalakshmi V, *et al.* Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43,000 adult male deaths and 35,000 controls. **Lancet**. 2003;362(9383):507–515.

Getahun H,*et al.* Latent Mycobacterium tuberculosis infection. **New England Journal Medicine**, 2015; 372:2127–2135.

Hanke M, *et al.* PBPK Models for CYP3A4 and P-gp DDI Prediction: A Modeling Network of Rifampicin, Itraconazole, Clarithromycin, Midazolam, Alfentanil, and Digoxin. **CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol**, 2018. 7, 647–659

Hesse L,M, *et al.* CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants. **Drug Metabolism** 2000. Dispos. 28, 1176–1183.

Hesse L,M, *et al.* Pharmacogenetic determinations of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P4502B6 in human liver microsomes. **Pharmacokinetics**, 2004 14:225–238

Hesse L,M, *et al.* Ritonavir has minimal impact on the pharmacokinetic disposition of a single dose of bupropion administered to human volunteers. **Journal of Clinical Pharmacology**, 2006;46:567-576.

Hsyu P,H, *et al.* Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. **The Journal Clinical Pharmacology**, 1997. 37:737-743.

Hughe J, R, *et al.* Antidepressants for smoking cessation (Review). **Cochrane Library**, 2014.

Jaime M, *et al.* A framework for assessing inter-individual variability in pharmacokinetics using virtual human populations and integrating general knowledge of physical chemistry, biology, anatomy, physiology and genetics: A Tale of

'Bottom-Up' vs 'Top-Down' Recognition of Covariates. **Drug Metabolism. Pharmacokinetics**, 2009. 24 (1): 53–75.

Jefferson J,W, *et al.* Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. **Clinical Therapeutics**, 2005; 27: 1685–95.

Jepsen F, *et al.* Sustained release bupropion overdose: An important cause of prolonged symptoms after an overdose. **Emergence Medicinal Journal**, 2003;20(6):560–561

Johnston J, A, *et al.* Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. **Nicotine & Tobacco Research**, 2001;3:131-40.

Johnston J, A. *et al.* Pharmacokinetic optimisation of sustained-release bupropion for smoking cessation. **Drugs**, 2002.

Kirchheiner J, *et al.* Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. **Pharmacogenetics** 2003, 13, 619–626.

Kuepfer, L, *et al.* Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. **CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.** 2016 5, 516–531.

Lamba V, *et al.* Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 2003. 307:906–922.

Lang T, *et al.* Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. **Pharmacogenetics** 2001;11:399-415.

Loboz, K,K, *et al.* Cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation: Effect of induction by rifampin and ethnicity. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 2006. 1:75-84.

Mack U, *et al.* LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. **European Respiratory Journal**, 2009; 33: 956–973.

McIlleron, H, *et al.* Determinants of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Pharmacokinetics in a Cohort of Tuberculosis Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2006; 1170 - 1177.

Meyer, M, *et al.* Using expression data for quantification of active processes in physiologically based pharmacokinetic modeling. **Drug Metabolism Disposition**, 2012. 40, 892–901.

Odette A, F, *et al.*, Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical Drug–Drug Interactions: Considerations from the IQ Consortium Induction Working Group—An Industry Perspective. **Drug Metabolism and Disposition**, 2016, 44:1720–1730. 12, 30.

Peloquin A, C. *et al.* Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. **Clinical Investigations**, 1999.

Rafiq S, *et al.* Pharmacokinetic studies of rifampicin in healthy volunteers and tuberculosis patients. **International Journal of Agriculture & Biology**, 2010.

Ramakrishnan K, *et al.* Serum zinc and albumin levels in pulmonary tuberculosis patients with and without HIV. **Journal Infectious Disease**, 2008. 61, 202 - 204.

Posner J,A, *et al.* The disposition of bupropion and its metabolites in healthy male volunteers after single and multiple doses. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 1985, 29:97-103.

Ruslami R, *et al.* Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2007. 51, 7.

Schroeder, D.H. Metabolism and kinetics of bupropion. **Journal Clinical Psychiatry**, 1983, 44, 79–81.

Slama K, *et al.* Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. **International Journal Tuberculosis Lung Disposition**, 2007;11(10):1049–1061.

Stott K.E, *et al.* Pharmacokinetics of rifampicin in adult TB patients and healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, 2018; 73: 2305–2313.

Stresser D,M,*et al.* Monospecific antipeptide antibody to cytochrome P-450 2B6. **Drug Metabolism Disposition**, 1999;27:517-25.

Sundberg M, I. *et al.* Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. **Pharmacogenomics Journal**, 2005, 5:6-13

Sweetland A, *et al.* Depression: a silent driver of the global tuberculosis epidemic. **World Psychiatry**, 2014. 13:3.

Tappero J, W. *et al.* Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in botswana. **Clinical Infectious Diseases**, 2005; 41:461–9.

Tucker W,E, *et al.* Preclinical toxicology of bupropion: An overview. **Journal Clinical Psychiatry**, 1983;44:60–62.

U.S. Food and Drug Administration. Clinical Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. Draft Guidance for Industry. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-interactions-relevant-regulatory-guidance-and-policy-documents>. Acesso em: 01 Março de 2021.

Valentin, J, *et al.* Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89. **Ann. ICRP**, 2002. 32, 5–265

Wang T, S, *et al.* Acute psychosis following sustained release bupropion overdose. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 2005;29:149–151.

Worral P, R, S, *et al.* Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in haemodialysis patients who smoke. **Nephron Clinical Practice**, 2004;97:c83–c89.

WHO (a). World Health Organization. (a). **Global Tuberculosis Report, 2020**. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.

Acesso em: 01 Março de 2021.

_____(b). **Global Tuberculosis Report, 2020.** Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.

Acesso em: 01 Março de 2021.

_____. **Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva, World Health Organization, 2015.**

_____. **Tobacco.** Disponível em:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>. Atualizado em Maio de 2020.

Acesso em: 01 Março de 2021.

_____. **MPOWER: A Policy Package To Reverse The Tobacco Epidemic.**

Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. Disponível em:

http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_english.pdf. Acesso em: 01 Março de

2021.

_____. **Tuberculosis & tobacco.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. Disponível em:

http://www.who.int/tobacco/resources/publications/factsheet_tb_tobacco_sep09.pdf.

Acesso em: 01 de Março de 2021.

Willmann, S, *et al.* Development of a physiology-based whole-body population model for assessing the influence of individual variability on the pharmacokinetics of drugs. **Journal Pharmacokinetics Pharmacodynamics**, 2007. 34, 401–431.

Xue C, *et al.*, Prediction of drug-drug interactions with bupropion and its metabolites as CYP2D6 inhibitors using a physiologically-based pharmacokinetic Model. **Pharmaceutics**, 2018. 10, 1.

Zhu A, Z, X. *et al.* CYP2B6 and Bupropion's Smoking-Cessation Pharmacology: The Role of Hydroxybupropion. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 2012. 92,6.

4. Discussão Geral

Estimativas responsabilizam o tabagismo por 1 em cada 6 casos de TB nos países com elevada incidência da doença, bem como responsável por 1 em cada 7 mortes por TB nesses países (Amere *et al.*, 2017). Existe a necessidade urgente de melhorar os esforços para integrar as iniciativas de controle do tabagismo aos programas de controle da TB e vice-versa. A BUP é um importante agente antidepressivo amplamente utilizado na cessação do tabagismo e conhecido substrato da CYP2B6, alvo da potente indução de fármacos como a RIF, utilizada para o tratamento da TB e ILTB. Dados na literatura demonstram que o impacto da indução enzimática pela RIF não altera parâmetros farmacocinéticos da BUP (Loboz *et al.*, 2006), no entanto, dados sobre administração crônica destes compostos ainda não foram avaliadas.

Modelos PBPK vem sendo recomendados pelas principais agências regulatórias (FDA e EMA) para otimizar a pesquisa e descoberta de novos fármacos, bem como estratégias para o estudo de interações farmacocinéticas medicamentosas (FDA 2020, EMA 2012). Anteriormente, modelos PBPK para BUP, OHBUP e RIF foram desenvolvidos para avaliar o impacto da coadministração desses fármacos com diferentes substratos da CYP2B6, a avaliação conjunta desses fármacos não foi realizada.

Neste trabalho desenvolvemos um modelo PBPK utilizando dados *in silico/ in vitro/ in vivo* para prever a farmacocinética da BUP, OHBUP e RIF individualmente, e após validação do modelo, foi inserido a indução da CYP2B6 pela RIF. Foi realizada a administração conjunta por três meses de cada composto, extrapolando os resultados para indivíduos com TB/ILTB e depressão.

A partir da modelagem PBPK observamos que o impacto nas concentrações plasmáticas da BUP e OHBUP não é significativo, sendo possível garantir a resposta farmacocinética ao tratamento para cessação do tabagismo.

5. Conclusões e perspectivas

Por fim, até onde sabemos, este é o primeiro relato onde foi realizado um modelo PBPK para descrever a farmacocinética da bupropiona e seu principal metabólito após a indução enzimática causada pela rifampicina por três meses. Estes resultados demonstram que a utilização conjunta garante as concentrações necessárias da bupropiona e hidroxibupropiona em pacientes fumantes com tuberculose auxiliando nos prognósticos destes pacientes bem com a integração dos atuais guias. Como perspectivas, espera-se expandir os modelos PBPK para as variantes polimórficas da CYP2B6 presentes na população de países com elevada taxa de tuberculose e tabagismo, a fim de fornecer maiores informações sobre as estratégias farmacológicas disponíveis

6. Referências

Baneyx G, *et al.* Use of physiologically based pharmacokinetic modeling for assessment of drug-drug interactions. **Future Medicinal Chemistry** 2011, 4:681–693.

Brasil. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (a) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 102. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (b) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculosis_brasil_2_ed.pdf. Pág. 97. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (c) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 163. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (d) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 27 . Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (e) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 27 - 28. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (f) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág.31 - 34. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (g) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 95. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (h) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 21 - 26. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (i) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 163. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (j) Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2a Edição atualizada. Brasília - DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Pág. 31 - 34. Acesso em: 01 Março de 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica. Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica. **Cuidado ao tabagista**. Brasília - DF, 2015. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_40.pdf. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (a) Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica. Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica. **Cuidado ao tabagista**. Brasília - DF, 2015. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_40.pdf. Pág. 23 - 24. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (b) Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica. Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica. **Cuidado ao tabagista**. Brasília - DF, 2015. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_40.pdf. Pág. 73. Acesso em: 01 Março de 2021.

_____ (c) Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica. Estratégia para o cuidado da pessoa com doença crônica. **Cuidado ao tabagista**. Brasília - DF, 2015. Disponível em:

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations Draft Guidance. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/134581/download>. Acesso em: 13 de Janeiro de 2021.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know. Atlanta: 2013. Disponível em: https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf. Acesso em 11 de Janeiro de 2021.

Code E, L, *et al.* Human cytochrome P4502B6: interindividual hepatic expression, substrate specificity, and role in procarcinogen activation. **Drug Metabolism and Disposition**, 1997;25:985-93.

Comstock G,W, *et al.* The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. **American Journal Epidemiology**, 1974; 99: 131–138.

Cooper B,R, *et al.* Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. **Neuropsychopharmacology**, 1994;11:133-141.

De Buck, S,S, *et al.* Prediction of human pharmacokinetics using physiologically based modeling: a retrospective analysis of 26 clinically tested drugs. **Drug Metabolism Disposition**. 2007. 35, 1766–1780.

Di Matteo M, R, *et al.* Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. **Archives of Internal Medicine**, 2000;160:2101-7.

Duarte P, S, *et al.* Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. **Kidney International**, 2009;76:414-21.

Dwoskin L, P, *et al.* Review of the Pharmacology and Clinical Profile of Bupropion, an Antidepressant and Tobacco Use Cessation Agent. **CNS Drug Reviews** 2006, 12, 3-4.

Edginton, A,N *et al.* Physiology-based simulations of a pathological condition: prediction of pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. **Clinical Pharmacokinetics**, 2008, 47, 743–752.

European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf. Acesso em: 13 de Janeiro de 2021.

Faucette, S, R, *et al.* Regulation of CYP2B6 in primary human hepatocytes by prototypical inducers. **Drug Metabolism and Disposition**, 2004. 32, 348–358.

Fenneteau, F, *et al.* Physiologically based predictions of the impact of inhibition of intestinal and hepatic metabolism on human pharmacokinetics of CYP3A substrates. **Journal Pharmacological Science**, 2010, 99, 486–514.

Getahun H, *et al.* Latent Mycobacterium tuberculosis infection. **New English Journal Medicine**, 2015; 372: 2127–2135.

Ingelman S, M, *et al*, editors. Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. Disponível em: <http://www.imm.ki.se/cypalleles>.

Jamei, M, *et al.* A Framework for Assessing Inter-individual Variability in Pharmacokinetics Using Virtual Human Populations and Integrating General Knowledge of Physical Chemistry, Biology, Anatomy, Physiology and Genetics: A Tale of 'Bottom-Up' vs 'Top-Down' Recognition of Covariates. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, 2009. 24 (1): 53–75.

Jefferson J, W, *et al.* Bupropion for Major Depressive Disorder: Pharmacokinetic and Formulation Considerations. **Clinical Therapeutics**, 2005. 11:25.

Johnston J, A, *et al.* Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. **Nicotine & Tobacco Research**, 2001;3:131-40.

Johnston J, A, *et al.* Pharmacokinetic optimisation of sustained-release bupropion for smoking cessation. **Drugs**, 2002;62: S11-24.

Kenny, J, R, *et al.* Considerations from the innovation and quality induction working group in response to drug-drug interaction guidance from regulatory agencies: focus on CYP3A4 mRNA in vitro response thresholds, variability, and clinical relevance. **Drug Metabolism and Disposition**, 2018. 46, 1285–1303.

Ketter, T,A *et al.* Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. **Journal Clinical Pharmacology**, 1995;15:327-333.

Kuepfer, L, *et al.* Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol*, 2016, 5, 516–531

Lang T, *et al.* Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. **Pharmacogenetics** 2001;11:399-415.

Lobue P, *et al.* Treatment of latent tuberculosis infection: an update. **Respirology**, 2010; 15: 603–622.

Lopez C, L, F. *et al.* Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. **Clinical Pharmacokinetics**, 2002; 41: 681–90.

Mack U, Migliori GB, Sester M, *et al.* LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. **European Respiratory Journal**, 2009; 33: 956–973.

McIlleron, H, *et al.* Determinants of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Pharmacokinetics in a Cohort of Tuberculosis Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2006; 1170 - 1177.

Meyer, M, *et al.* Using expression data for quantification of active processes in physiologically based pharmacokinetic modeling. **Drug Metabolism and Disposition**, 2012. 40, 892–901.

U.S. Food and Drug Administration, 2018. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Acesso em 05 de Janeiro de 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm#table3-3>.

Nahid P, *et al.* Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, 2016;63(7):e147-e195.

Niemi, M, *et al.* Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. Clin. Pharmacokinet 2003. 42, 819–850.

Odette A, F, *et al.*, Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical Drug–Drug Interactions: Considerations from the IQ Consortium Induction Working Group—An Industry Perspective. **Drug Metabolism and Disposition**, 2016, 44:1720–1730.

Pea, F, *et al.* Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. Clin. Pharmacokinet 2001. 40, 833–868.

Pachi A, *et al.* Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. Tuberc Res Treat. 2013;2013:489865.

Posner J, *et al.* The Disposition of Bupropion and Its Metabolites in Healthy Male Volunteers After Single and Multiple Doses. Eur J Clin Pharmacol, 1985 29:97-103.

Prueksaritanont, T, *et al.*. Drug-drug interaction studies: Regulatory guidance and an industry perspective. AAPS J. 2013, 15, 629–645.

Rabie H, *et al.* Antiretroviral treatment in HIV-infected children who require a rifamycin-containing regimen for tuberculosis. Expert Opin Pharmacother 2017; 18: 589–98.

Sager J, E. *et al.* Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation Approaches: A Systematic Review of Published Models, Applications, and Model Verification. Drug Metab Dispos. 2015. 43:1823–1837.

Stott K.E, *et al.* Pharmacokinetics of rifampicin in adult TB patients and healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, 2018; 73: 2305–2313.

Rowland M, *et al.* Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, 2011, 51:45–73.

Khalil F, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. **Journal Biomed Biotechnology**, 2011, 907461.

Stresser D,M,*et al.* Monospecific antipeptide antibody to cytochrome P-450 2B6. **Drug Metabolism and Disposition**, 1999;27:517-25.

Sinha, V,K, *et al.* From preclinical to human—prediction of oral absorption and drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach in an industrial setting: a workflow by using a case example. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, 2012. 33, 111–121.

Sweetland A, *et al.* Depression: a silent driver of the global tuberculosis epidemic. **World Psychiatry**, 2014. 13:3.

Varma M,V. *et al.* Dealing with the complex drug-drug interactions: towards mechanistic models. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, 2015. 36:71–92.

Valentin, J, *et al.* Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89. **Ann. ICRP**, 2002. 32, 5–265.

Venkatesan, K *et al.* Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. **Clinical Pharmacokinetics**, 1992. 22, 47–65.

Vigitel B. Vigitel Brasil 2014: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. In SVS/Ministério da Saúde e NUPENS/Universidade de São Paulo. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2015.

Vossen, M, *et al.* Dynamically simulating the interaction of midazolam and the CYP3A4 inhibitor itraconazole using individual coupled wholebody physiologically-based pharmacokinetic (WB-PBPK) models. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, 2007, 4, 13.

Wallis R, S, *et al.* Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure and relapse. **Lancet Infectious Diseases**, 2010; 10:68e9.

Wagner C, *et al.* Application of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to support dose selection: report of an FDA Public Workshop on PBPK. **CPT Pharm Syst Pharmacol**, 2011, 4:226–230.

West R, *et al.* Bupropion SR for smoking cessation. **Drug Evaluation**, 2003.

World Health Organization. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. **Geneva, World Health Organization**, 2015.

Willmann, S, *et al.* Development of a physiology-based whole-body population model for assessing the influence of individual variability on the pharmacokinetics of drugs. **Journal Pharmacokinetics Pharmacodynamics**, 2007. 34, 401–431.

Zyban®. 1999. Product Information. **Glaxo Wellcome**.