



CONSTRUÇÃO DE UM MODELO FARMACOCINÉTICO DE DOXICICLINA BASEADO EM FISIOLOGIA HUMANA NO PROGRAMA *PK-SIM*

Pablo José Celestino¹, Aline Anália Costa e Silva¹, Kevellyn Silveira Gomes Martins², Natácia Campos Martins³, Marcos Ferrante⁴

¹Bacharel em Medicina pela Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG.

²Mestranda em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG.

³Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG.

⁴Professor titular área de concentração Fisiologia e Metabolismo Animal e linha de pesquisa Nanotecnologia e Farmacocinética Baseadas em Mecanismos Fisiológicos e Fisiopatológicos do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG.

E-mail: marcos.ferrante@ufla.br

Recebido em: 15/08/2023 – Aprovado em: 15/09/2023 – Publicado em: 30/09/2023

DOI: 10.18677/EnciBio_2023C10

RESUMO

Os modelos farmacocinéticos computacionais baseados em fisiologia (PBPK) permitem simular a concentração de uma substância em função do tempo nos diversos compartimentos e tecidos corporais. Essa metodologia pode ser aplicada a vários fármacos, como a doxiciclina, a qual apresenta ação contra agentes infecciosos bacterianos. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo construir um modelo farmacocinético baseado em fisiologia de doxiciclina em humanos utilizando o *software PK-SIM*. Para isso, foi necessário incluir as características fisiológicas de um indivíduo saudável e as informações sobre a metabolização do fármaco no *software*. Essas informações foram obtidas na literatura e adaptadas para a simulação considerando o percentual aceitável para cada parâmetro. A capacidade de predição desse modelo foi demonstrada através da sobreposição das taxas de fluxo plasmático simuladas e observadas em experimentos *in vivo* para analisar as semelhanças ou diferenças. Com esse resultado, foi possível estimar as concentrações plasmáticas do fármaco e minimizar algumas variáveis, sendo esse método pertinente para avaliar ajustes de dose, aprimoração de protocolos terapêuticos e a segurabilidade de uma antibioticoterapia adequada utilizando a doxiciclina como droga de escolha.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacocinética; Simulação por Computador; Tetraciclina.

CONSTRUCTION OF A PHYSIOLOGY-BASED PHARMACOKINETIC MODEL OF DOXYCYCLINE IN HUMANS IN THE *PK-SIM* PROGRAM

ABSTRACT

Physiologically based computational pharmacokinetic (PBPK) models make it possible to simulate the concentration of a substance as a function of time in the various body compartments and tissues. This methodology can be applied to various drugs, such as doxycycline, which acts against bacterial infectious agents. The aim

of this study is to build a physiologically-based pharmacokinetic model of doxycycline in humans using the PK-SIM software. To do this, it was necessary to include the physiological characteristics of a healthy individual and information on the metabolism of the drug in the software. This information was obtained from the literature and adapted for the simulation considering the acceptable percentage for each parameter. The predictive capacity of this model was demonstrated by overlaying the simulated plasma flow rates and those observed in in vivo experiments to analyse similarities or differences. With this result, it was possible to estimate the plasma concentrations of the drug and minimise some variables, making this method pertinent for assessing dose adjustments, improving therapeutic protocols and the safety of adequate antibiotic therapy using doxycycline as the drug of choice.

KEYWORDS: Pharmacokinetics; Computer Simulation; Tetracycline.

INTRODUÇÃO

A doxiciclina é um derivado da penicilina que atua inibindo a síntese de proteínas das bactérias através da subunidade ribossomal 30S, o que impede a adição de aminoácidos à cadeia peptídica em crescimento. Dessa forma, a resistência à doxiciclina pode ser devido ao efluxo ativo, presença de proteínas de proteção ribossomal, desativação enzimática e modificações de alvos. Apesar disso, este fármaco é eficiente contra bactérias Gram-positivas, e negativas, abrangendo a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) (BIDELL *et al.*, 2023).

Segundo a bula da indústria farmacêutica Sandoz (2019), este medicamento pode ser prescrito na intervenção terapêutica de patologias causadas por rickettsias, clamídias e micoplasmas, entre outras infecções. A doxiciclina também pode ser indicada como tratamento e profilaxia de malária, leptospirose e cólera; profilaxia de tifo e diarreia de viajantes. Tal formulação é de longa duração (FLEXNER *et al.*, 2022) e apresenta alto rendimento, baixo custo e boa solubilidade em água. Isso pode ser preocupante quanto à contaminação ambiental, uma vez que os antibióticos podem causar reações alérgicas e outras inconveniências à saúde humana e animal (LI *et al.*, 2022).

Quando a doxiciclina é administrada por via oral, apresenta absorção acelerada e aproximadamente total no trato gastrointestinal, sendo que esse processo não é muito afetado pela ingestão de outros alimentos (XU *et al.*, 2020). Contudo, apesar da absorção intestinal não ser muito afetada por alimentos, o uso de antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio podem prejudicar o processo de absorção (BIDELL *et al.*, 2023).

A biodisponibilidade oral desse fármaco é na faixa de 90 - 100%, o que tornam as doses intravenosa e oral bioequivalentes. Além disso, o tempo de meia vida é na faixa de 16 a 24 horas (BIDELL *et al.*, 2023) assim, pode ser prescrito como dose única ou duas ingestões diárias, de 12 em 12 horas, sem prejuízos para o indivíduo, vale ressaltar que a eliminação ocorre pelas vias renal e biliar (MARZO; DAL BO, 1998; TUON *et al.*, 2023). A dose de carregamento geralmente é 200 mg oral, uma vez ao dia, enquanto a dose de manutenção é de 100 mg oral, duas vezes ao dia (BIDELL *et al.*, 2023).

A doxiciclina apresenta poucas contraindicações, a saber: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, gestantes, lactantes e crianças menores de oito anos de idade (SANDOZ, 2019). Porém, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso desse medicamento para gestantes e lactantes caso houvesse exposição a agentes como *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* e *Francisella tularensis*

(DOXYCYCLINE HYCLATE, 2016). Em relação aos efeitos adversos, a doxíciclina é o fármaco dessa classe que apresenta menos prejuízo, sendo relatado como comum as reações gastrointestinais (BIDELL *et al.*, 2023).

A modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK), também conhecida como mecanística, é uma maneira de construir modelos baseados em simulação computacional, sendo utilizada para várias espécies, como humanos, roedores e cachorros. Um dos *softwares* disponíveis para esse procedimento é o *Pk-SIM*® (Open Systems Pharmacology) (LIM *et al.*, 2023). Essa metodologia pode ser aplicada no desenvolvimento pré-clínico, otimização e até mesmo no pós-comercialização, na avaliação da posologia (FLEXNER *et al.*, 2022). O modelo é construído utilizando dados obtidos da literatura, os quais serão uma base, além de servirem como validação. No entanto, após a etapa *in silico*, é necessária uma revisão do modelo conforme conhecimentos estatísticos e análise crítica dos resultados para avaliar se estão coerentes com os valores reais.

A análise quantitativa de viés com dados gerados, isto é, uso de simulação para investigar os possíveis cenários reais, fundamenta-se no conhecimento das relações de exposição, covariáveis e desfechos. Há várias aplicações para essa metodologia, mas a vantagem principal é a utilização em situações muito específicas e/ou difíceis de se investigar com dados reais (BANACK *et al.*, 2022). A modelagem preliminar pode ser útil na avaliação da segurança e efetividade de uma formulação utilizando plataformas e *softwares* de liberação de fármacos, os quais incluem as características do produto e a farmacocinética humana prevista (FLEXNER *et al.*, 2022).

Há relatos na literatura sobre o uso de modelagem farmacocinética para diversas aplicações, como predição de interações medicamentosas (HANK *et al.*, 2021; WENDL *et al.*, 2022), acompanhamento da farmacocinética materna e fetal durante a gestação (CHEN *et al.*, 2023) e até mesmo como uma proposta de quantificar e analisar ingredientes de cosméticos, como filtro UV e homosalato (NAJJAR *et al.*, 2022). Todos esses trabalhos utilizaram o *PK-sim* como *software* de base, o qual é bem estabelecido e apresenta várias possibilidades de construção de modelo. Essa metodologia é uma alternativa plausível para agregar ao avanço da ciência, principalmente em relação ao tempo e custo experimental.

As investigações farmacológicas, bem como o aprimoramento e terapêutica individualizada, podem utilizar a correlação da concentração no plasma e a ação farmacológica. Nos casos em que a janela terapêutica é estreita, a monitorização é uma etapa essencial para o processo de prescrição e acompanhamento (DIPIRO *et al.*, 2010).

Métodos preditivos baseados em PBPK podem integrar os conhecimentos farmacológicos e dados farmacocinéticos para, assim, disponibilizar um modelo racional para diversas terapias, ou seja, é uma maneira prática e eficiente para estimar protocolos terapêuticos para populações com características fisiológicas diversas, para análise da forma em que um fármaco é metabolizado e monitoramento terapêutico. Dessa forma, o presente estudo foi desenvolver um modelo farmacocinético baseado na fisiologia para doxíciclina e analisar as variáveis da farmacologia no modelo construído com o *PK-sim*.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada de março de 2022 a agosto de 2023, no Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Veterinária da Universidade Federal de Lavras. O desenvolvimento do modelo iniciou com uma busca na literatura sobre a

farmacocinética do fármaco de interesse. Os critérios de inclusão foram: via de administração intravenosa, posologia de 200 mg, aplicável a humanos saudáveis. Os dados foram extraídos com o *software GetData Graph Digitizer 2.26* e conferidos no Excel através da plotagem de um gráfico utilizando os valores extraídos. O *software PK-Sim®* utiliza modelos fisiológicos validados para computar os elementos de caráter fisiológico de absorção, distribuição, metabolização e eliminação (ADME). O passo a passo para fazer uma simulação inicia com a criação de um cenário no qual é preciso descrever todo o funcionamento do metabolismo do fármaco e do indivíduo. Isto é, mimetizar o sistema biológico em estudo fundamentando-se nas características específicas do fármaco e do organismo, como os compartimentos sanguíneos, órgãos, entre outros atributos fisiológicos (FLEXNER *et al.*, 2022).

Dessa forma, o primeiro passo é especificar as condições fisiológicas do indivíduo alvo e o mecanismo de geração de dados. Isto é, os dados obtidos na literatura, os quais devem ser fundamentados em experimentos reais. Essa etapa é essencial para que a simulação consiga mimetizar com precisão as relações de dose e efeito dos dados reais, gerando valores consistentes. A princípio, foi cadastrado o fármaco, e assim como os dados amostrais, foi necessária uma busca na literatura sobre as variáveis, as quais estão descritas na tabela 1.

TABELA 1: Características físico-químicas do antibiótico Doxíciclina

Parâmetros	Valor
Lipofilicidade	0,6
Fração livre	0,2
Peso molecular	444,43 g/mol
Presença de halogênio	Não (C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈)
pka da molécula	3,09
Solubilidade em ph neutro	50 mg/mL
Enzima de metabolização	Glicoproteína-P; CYP450 3A4
Excreção	Excreção renal - 40%
Clearance	1.8–2.1 L/h

Fonte: Autores (2023)

A próxima etapa foi a inclusão de um indivíduo saudável, do qual foram descritas as características fisiológicas e dados sobre metabolização enzimática, como a enzima CYP, permeabilidade no intestino e outros parâmetros. Em seguida, foi adicionado o protocolo de administração, indicando a dosagem, a via de administração, os coeficientes de partição órgão/plasma e os dados observados na literatura.

O próximo passo foi gerar dados simulados, ou seja, fazer uma simulação e compará-la com a distribuição do dado real. Quanto mais indivíduos em um conjunto

de dados, menor o erro aleatório e maior a precisão. Posteriormente, foi necessário fazer ajustes no modelo, de maneira que os parâmetros conseguissem manter todos os modelos com o mesmo alinhamento.

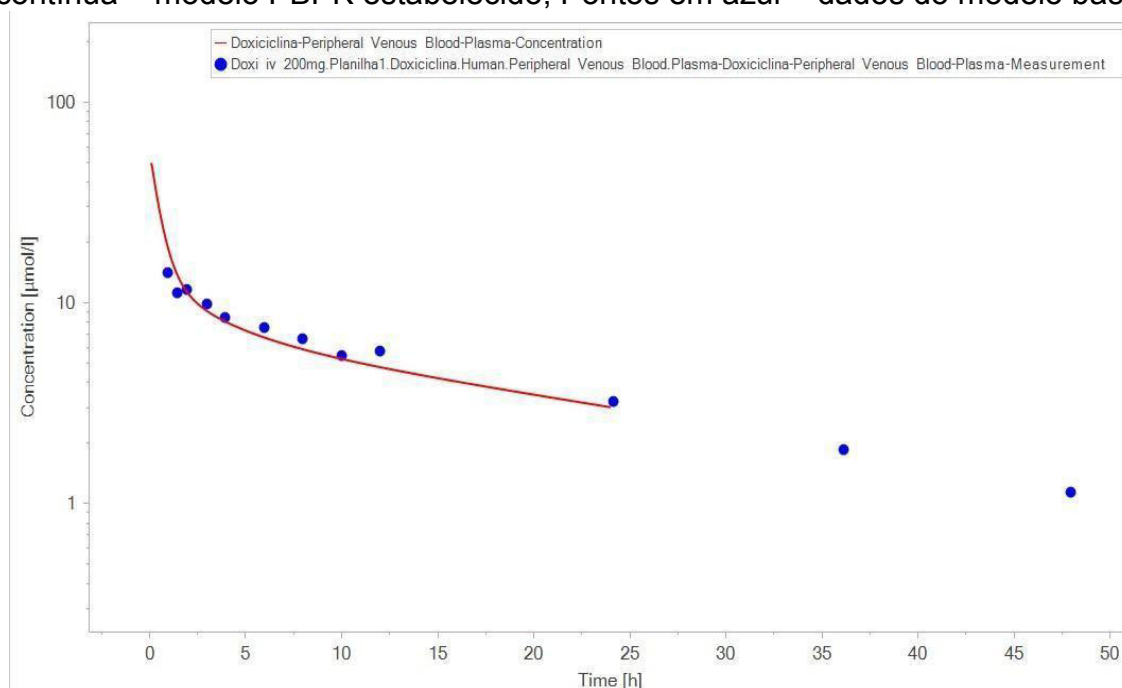
Desse modo, realizou-se uma simulação, porém, foi necessário otimizar o modelo através dos ajustes dos parâmetros apresentados. Também foi realizada outra simulação, mas sem interferir nos parâmetros, para confirmar se os parâmetros estavam alinhados com a literatura, ou seja, os valores preditos estavam em conformidade com os valores descritos na literatura (observados).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A antibioticoterapia com doxiciclina já foi descrita como tratamento principal e como coadjuvante, como na rinosinusite crônica (LEES *et al.*, 2020), gonorreia, clamídia, sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis (GRANT *et al.*, 2020 TUDDENHAM *et al.*, 2022). Sendo assim, a avaliação dos parâmetros de otimização é uma etapa muito relevante e que deve ser investigada em cada situação específica, pois a omissão de algum dado pode interferir na simulação e, conseqüentemente, na dose otimizada. No trabalho de Telles *et al.* (2023), o modelo PBPK foi capaz de simular o comprometimento renal de pacientes com câncer, porém, não estimou os dados de depuração do fármaco devido à predição da TGF, que pode variar nesses pacientes, uma vez que eles apresentam eliminação variada de creatinina.

Perante o exposto, o aperfeiçoamento do modelo contrastando os dados originais e os dados preditos foi demonstrado graficamente correlacionando o perfil plasmático simulado em relação ao descrito na literatura. Essa correlação está ilustrada na figura 1.

FIGURA 1: Correlação entre os valores observados e preditos do modelo. Linha contínua = modelo PBPK estabelecido; Pontos em azul = dados do modelo base.



Fonte: Autores (2023)

O conceito de medicina de precisão refere-se à escolha de um regime de doses seguro e apropriado para um paciente de forma individualizada (WYSZOGRODZKA-GAWEL *et al.*, 2023). Essa proposta é aplicada principalmente em casos de pacientes críticos, no entanto, só é possível realizar esse procedimento através de modelos computacionais, como a modelagem PBPK. Devido à versatilidade da farmacologia da doxiciclina, são raras as informações referentes aos dados experimentais sobre os efeitos da sua utilização nos tipos de sexo, na gestação, em lactantes, entre outros. As pesquisas mais significativas foram realizadas em idosos, pacientes com desnutrição, hiperlipidemia, infecções e insuficiência renal. As concentrações do fármaco em indivíduos doentes na faixa etária de 65 anos acima foram superiores às registradas nos outros grupos etiológicos. Já a concentração plasmática de pacientes com quadro de desnutrição diminuiu significativamente e nos indivíduos com dislipidemia, aumentou significativamente (MARZO; DAL BO, 1998 ; TELLES *et al.*, 2023).

O modelo desenvolvido foi capaz de prever o comportamento farmacocinético de um grupo de indivíduos saudáveis na faixa etária adulta, o qual denominado de população, sendo aplicável à outras classificações, como gestantes, pacientes infanto-juvenis, pessoas debilitadas ou com alterações no metabolismo que incluem as vias metabolizadas pelas enzimas CYPs, entre outras situações em que é mais difícil lidar com o paciente devido aos riscos.

As variáveis ajustadas para a otimização foram as características físico-químicas da doxiciclina, as quais estão descritas na tabela 1. Vale ressaltar que a referência da literatura não foi violada, apenas adaptada dentro da faixa de valor aceitável para cada parâmetro.

Uma das limitações desse modelo farmacocinético são os vários fatores que podem influenciar na distribuição e eliminação do fármaco (FLEXNER *et al.*, 2022). Sendo assim, é necessário compreender detalhadamente os mecanismos de ADME para realizar tais ajustes.

Diversos atributos da modelagem PBPK são descritos no trabalho de Krstevska *et al.* (2022), principalmente a capacidade de auxiliar no desenvolvimento de medicamentos pediátricos, além da otimização de doses e do desenho de ensaios clínicos de fármacos. Outra aplicação para a modelagem PBPK é descrita no estudo de Balhara *et al.* (2022), no qual avaliaram a segurança e eficácia de medicamentos durante a gestação, uma vez que a exposição fetal pode ser sistêmica e tecidual.

A modelagem da doxiciclina foi favorável para a análise da otimização de doses, o que pode auxiliar o estabelecimento de protocolos terapêuticos e a avaliação da seguridade farmacológica na antibioticoterapia. Além disso, foi possível fazer a predição da farmacocinética da doxiciclina para humanos através do modelo PBPK, o que comprova a aplicabilidade e eficiência dessa ferramenta na otimização da dosagem a ser fornecida para indivíduos em diversas situações. Dessa forma, este modelo pode servir de embasamento para futuros estudos de pacientes críticos, ou em situações mais delicadas, como gestantes (BALHARA *et al.*, 2022), pacientes com câncer (TELLES *et al.*, 2023), com doenças crônicas (LEES *et al.*, 2020), entre outras.

CONCLUSÃO

O protocolo terapêutico de doxiciclina utilizando a farmacocinética cumpriu os requisitos previstos e foi adequada para apresentar a farmacocinética deste fármaco no plasma humano sob as condições experimentais investigadas. Ademais, com

modelo será capaz de quantificar os efeitos das doses sobre a farmacocinética e os níveis plasmáticos da doxiciclina sob vários protocolos. Isto é, seria possível realizar uma inspeção mais detalhada das interações farmacocinéticas em pacientes submetidos à politerapia.

Esta modelagem é favorável para avaliação crítica e ajuste de dose de diversos tratamentos farmacêuticos utilizando este antibiótico. Com a implementação de novas informações e aprimoramento do modelo, é possível utilizar essa metodologia na clínica e até mesmo em ambiente hospitalar, uma vez que a terapêutica individualizada gera um tratamento mais eficaz. O modelo também pode ser adaptado para prever os efeitos da administração simultânea de doxiciclina com outros medicamentos metabolizados pelas enzimas CYPs.

A expectativa desse trabalho é integrar a modelagem PBPK à abordagem PK/PD, de forma a aprimorar a identificação de concentrações-alvo em doenças específicas.

REFERÊNCIAS

BALHARA, A., KUMAR, A. R., & UNADKAT, J. D. Predicting Human Fetal Drug Exposure Through Maternal-Fetal PBPK Modeling and *In Vitro* or *Ex Vivo* Studies. **Journal of clinical pharmacology**, 62 Suppl 1(Suppl 1), S94–S114, 2022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36106781/>>. Doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.2117>

BANACK, H. R., HAYES-LARSON, E., MAYEDA, E. R.; Monte Carlo Simulation Approaches for Quantitative Bias Analysis: A Tutorial. **Epidemiologic reviews**, 43(1), 106–117, 2022. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34664653/>>. Doi: <https://doi.org/10.1093/epirev/mxab012>

BIDELL, M. R., PAI, M. A. P., LODISE, T. P.; Use of Oral Tetracyclines in the Treatment of Adult Patients with Community-Acquired Bacterial Pneumonia: A Literature Review on the Often-Overlooked Antibiotic Class. **Antibiotics** (Basel, Switzerland), 9(12), 905, 2023. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764829/>>. Doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120905>

CHEN, J., VOCÊ, X., WU, W., GUO, G., LIN, R., *et al.*; Aplicação da modelagem PBPK na predição da farmacocinética materna e fetal do levetiracetam durante a gestação. **Revista Europeia de Ciências Farmacêuticas : Jornal Oficial da Federação Europeia de Ciências Farmacêuticas**, 181, 106349, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36496167/>>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106349>

DIPIRO, J. T., SPRUILL, W. J., WADE, W. E., BLOUIN, R. A., PRUEMER, J. M. Concepts in clinical pharmacokinetics. **American Society of Health-System Pharmacists**. Inc.: Bethesda MD, 5ª edição, 2010.

DOXYCYCLINE HYCLATE [bula de medicamento na Internet]. **Mylan Pharmaceuticals** Inc. Morgantown, WV 26505 USA; 2016. Disponível em:< [90431orig1s010lbl.pdf \(fda.gov\)](https://www.fda.gov/oc/ohrt/90431orig1s010lbl.pdf)>.

FLEXNER, C., SICCARDI, M., BUNGLAWALA, F., & OWEN, A. The LEAP Process: ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer – Jandaia-GO, v.20 n.45; p. 112 2023

Streamlining the Development of Long-Acting Products and Formulations for Infectious Diseases. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 75(Suppl 4), S502–S509, 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/75/Supplement_4/S502/6835725?login=false>. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac750>

GRANT, J. S., STAFYLIS, C., CELUM, C., GRENNAN, T., HAIRE, B., *et al.* Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 70(6), 1247–1253, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504345/>>. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz866>

HANKE N, GÓMEZ-MANTILLA JD, ISHIGURO N, STOPFER P, NOCK V. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Rosuvastatin to Predict Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions. **Pharmaceutical research**. 2021;38(10):1645-1661. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34664206/>>. doi:10.1007/s11095-021-03109-6

KRSTEVSKA, A., ĐURIŠ, J., IBRIĆ, S., & CVIJIC, S. In-Depth Analysis of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling Utilization in Different Application Fields Using Text Mining Tools. **Pharmaceutics**, 15(1), 107, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36678737/>>. Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010107>

LEES, K. A., ORLANDI, R. R., OAKLEY, G., & ALT, J. A. The Role of Macrolides and Doxycycline in Chronic Rhinosinusitis. **Immunology and allergy clinics of North America**, 40(2), 303–315, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278453/>>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.005>

LI, P., RAO, D., WANG, Y., HU, X. Adsorption characteristics of polythiophene for tetracyclines and determination of tetracyclines in fish and chicken manure by solid phase extraction-HPLC method. **Microchemical Journal**, Volume 173, 106935, 2022, ISSN 0026-265X. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X21010213>>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106935>.

LIM, A., SHARMA, P., STEPANOV, O., & REDDY, V. P. Application of Modelling and Simulation Approaches to Predict Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies in Pediatric Population. **Pharmaceutics**, 15(5), 1552, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10223156/>>. Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051552>

MARZO, A., DAL BO, L.; Chromatography as an analytical tool for selected antibiotic classes: a reappraisal addressed to pharmacokinetic applications. **Journal of Chromatography**. A, v. 812, n. 1-2, p. 17-34, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9691307/>>. Doi: 10.1016/s0021-9673(98)00282-9

NAJJAR, A., SCHEPKY, A., KRUEGER, C. T., DENT, M., CABLE, S., *et al.* Use of

Physiologically-Based Kinetics Modelling to Reliably Predict Internal Concentrations of the UV Filter, Homosalate, After Repeated Oral and Topical Application. **Frontiers in pharmacology**, 12, 802514, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35058784/>>. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.802514>

SANDOZ - Doxiciclina - VPS 12. [bula de medicamento na Internet]. **Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.** Cambé - PR, 2019. Disponível em: <<https://www.sandoz.com.br/sites/www.sandoz.com.br/files/PF-doxiciclina.pdf>>.

TELLES, J. P., DIEGUES, M. S., MIGOTTO, K. C., DE SOUZA BORGES, O., REGHINI, R., *et al.* Failure to predict amikacin elimination in critically ill patients with cancer based on the estimated glomerular filtration rate: applying PBPK approach in a therapeutic drug monitoring study. **European journal of clinical pharmacology**, 79(7), 2023. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37256410/>>. Doi: 1003–1012. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03516-1>

TUDDENHAM, S., HAMILL, M. M., & GHANEM, K. G. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. **JAMA**, 327(2), 161–172, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015033/>>. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23487>

TUON, F. F., YAMADA, C. H., DE ANDRADE, A. P., AREND, L. N. V. S., OLIVEIRA, D. S. *et al.*; Oral doxycycline to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection as a polymyxin-sparing strategy: results from a retrospective cohort. **Brazilian journal of microbiology**: [publication of the Brazilian Society for Microbiology], 1–8. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37278889/>>. Doi: <https://doi.org/10.1007/s42770-023-01015-0>

WENDL T, FRECHEN S, GERISCH M, HEINIG R, EISSING T. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict CYP3A4-mediated drug-drug interactions of finerenone. **CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology**. 2022 Feb;11(2):199-211. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8846632/>>. doi: 10.1002/psp4.12746.

WYSZOGRODZKA-GAWEŁ, G., SHUKLINOVA, O., LISOWSKI, B., WIŚNIEWSKA, B., & POLAK, S. 3D printing combined with biopredictive dissolution and PBPK/PD modeling optimization and personalization of pharmacotherapy: Are we there yet?. **Drug discovery today**, 28(10), 103731, 2023. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37541422/>>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103731>

XU, N., FU, Y., CHENG, B., LIU, Y., YANG, Q., *et al.* The Pharmacokinetics of Doxycycline in Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) Following Intravenous and Oral Administrations. **Frontiers in veterinary science**, 7, 577234, 2020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674781/>>. Doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.577234>