

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS
ÁREA PRODUÇÃO E CONTROLE FARMACÊUTICOS**

VANESSA KASUBECK DE SOUZA

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA
Conceitos fundamentais e aplicações (farmacoterapia)

São Paulo
2019

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Conceitos fundamentais e aplicações (farmacoterapia)

*Trabalho, apresentado como avaliação na
disciplina FBF5777- Tópicos Gerais em
Fármacos e Medicamentos.*

Docentes:

*Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço
Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de Araujo
Prof^a. Dra. Jeanine Giarolla Vargas*

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
INTRODUÇÃO E OBJETIVO.....	5
CONCEITOS EM FARMACOCINÉTICA CLÍNICA	6
APLICAÇÕES CLÍNICAS NA FARMACOTERAPIA	8
CONCLUSÃO	13
REFERÊNCIAS.....	14

RESUMO

O caminho de um fármaco pelo organismo é muito complexo, já que vários processos (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) atuam alterando suas concentrações nos tecidos e fluidos. Os modelos farmacocinéticos – farmacodinâmicos (PK/PD) descrevem a relação entre as concentrações dos fármacos no plasma e / ou tecido e um efeito farmacológico. Os principais benefícios encontrados na monitorização terapêutica de fármacos são a maximização dos efeitos benéficos e minimização dos efeitos tóxicos tornando a terapia medicamentosa seguros e eficazes.

PALAVRAS CHAVES: abordagem PK/PD, farmacocinética clínica, farmacodinâmica e TDM (*therapeutic drug monitoring*)

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

Estudos recentes indicam que a mortalidade relacionada à utilização de medicamentos em dosagens inadequados ainda é uma das principais causas de morte, apenas superada por doenças cardiovasculares, câncer e acidente vascular cerebral. No início dos anos 70 os conceitos farmacocinéticos (PK) foram introduzidos na prática médica, principalmente no campo do monitoramento terapêutico de medicamentos (Therapeutic Drug Monitoring - TDM) a fim de otimizar os benefícios da terapia medicamentosa e reduzir riscos (Muller et al, 2001).

A farmacocinética é atualmente definida como o estudo do percurso dos fármacos no organismo, quanto a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento. Já farmacocinética clínica é a aplicação dos princípios farmacocinéticos ao manejo terapêutico seguro e eficaz de medicamentos em um paciente individual, com o objetivo de aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade da terapia medicamentosa de um paciente (Dipiro et al, 2007).

A farmacodinâmica (PD) refere-se à relação entre a concentração da droga no local de ação e o efeito resultante, incluindo o curso do tempo e a intensidade dos efeitos terapêuticos e adversos. O efeito de um fármaco está frequentemente relacionado à sua concentração no local da ação, portanto, seria útil monitorar essa concentração (Dipiro et al, 2007).

TDM é a monitorização terapêutica do medicamento, definida como o uso de procedimentos de ensaio para determinação das concentrações de fármaco no plasma, e a interpretação e aplicação dos dados de concentração resultantes para desenvolver esquemas farmacológicos seguros e eficazes, em especial em medicamentos de estreito nível terapêutico (Dipiro et al, 2007).

Sendo assim, este trabalho possui como objetivo apresentar os principais conceitos sobre farmacocinética clínica e suas aplicações, através de revisão de literatura.

CONCEITOS EM FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

O caminho de um fármaco pelo organismo é muito complexo, já que vários processos (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) atuam alterando suas concentrações nos tecidos e fluidos. Simplificações dos processos corporais são necessárias para prever o comportamento de um fármaco no corpo através de modelos (Dipiro et al, 2007).

Os modelos PK mais utilizados são os compartimentais, ou seja, compostos por um compartimento central e, eventualmente, um ou mais compartimentos periféricos, sendo o modelo de um compartimento, aquele representa o corpo como um único compartimento, é aplicável às drogas que se distribuem rapidamente pelo organismo (Lorenzini et al, 2012).

Os modelos de PK / PD predizem os efeitos da droga a partir das concentrações dos fármacos no sítio ativo no estado de equilíbrio, ou seja, se integrados, PK / PD descrevem a relação entre as concentrações de droga no plasma e / ou tecido e um efeito farmacológico (LORENZINI et al., 2012).

O monitoramento terapêutico de fármacos (TDM) é uma atividade multidisciplinar que envolve 3 etapas (FERNÁNDEZ et al., 2010):

- Pré analítica: envolve a coleta das amostras sanguíneas dos pacientes após atingir o estado de equilíbrio ou *steady state* após infusões múltiplas. São utilizados pico (após o final da infusão do medicamento intravenoso por exemplo) e vale (imediatamente antes da administração da próxima dose).

- Analítica: Utiliza técnicas analíticas rápidas, sensíveis e específicas, que favoreçam o fornecimento de dados reprodutíveis e confiáveis que podem ser usados para individualizar a dosagem do medicamento (ex: técnicas de cromatografia gasosa ou líquida de alta performance isoladas ou em combinação com espectrometria de massa).

- Pós analítica: através dos dados obtidos, realizar os cálculos da PK e/ou PK/PD para a geração do relatório, que deve incluir a concentração medida, a técnica analítica utilizada, a intervalo para a droga e um comentário interpretativo, que também pode incluir recomendações ou conselhos emitidos à equipe médica, visando a otimização da terapia e reduzindo o risco de toxicidade ou inefetividade terapêutica.

Com duas amostras sanguíneas é possível se obter as concentrações séricas através da equação da exponencial ($Y=Y_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot X}$) e estimar a taxa de eliminação e a

concentração de vale $J(C^{ss}_{min})$. Já a partir da estimativa da taxa de eliminação, pode ser estimada a respectiva meia-vida biológica.

Quanto a depuração total corporal ou *clearance*, e o volume de distribuição, estes podem ser estimados a partir da variável área sob a curva ($ASC_{\tau^{ss}}$) integrada no intervalo entre duas infusões consecutivas (τ). A descrição dos parâmetros, equações e unidades é referida no quadro 1.

Quadro 1 – Equações utilizadas na modelagem farmacocinética de piperacilina

Descrição do parâmetro	Símbolo (unidade)	Equação
Constante de infusão	k_0 (mg/h)	Dose/ $T_{infusão}$
Pico ou concentração máxima no platô	C^{ss}_{max} (mg/L)	Dado estimado a partir do kel
Vale ou concentração mínima no platô	C^{ss}_{min} (mg/L)	Dado estimado
Concentrações obtidas 1ª e 2ª coletas	C^{ss}_1 C^{ss}_2 (mg/L)	Dados obtidos pela coleta de amostras sanguíneas
Constante ou taxa de eliminação	kel (h^{-1})	$(\ln C_1 - \ln C_2) / (T_2 - T_1)$
Meia-vida biológica	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$0,693 / kel$
Área sob a curva no platô	$ASC_{\tau^{ss}}$ (mg.h/L)	Trapezóides (pico, vale, dados obtidos C_1, C_2) pela integração ponto a ponto no τ
Depuração total corporal	CL_T (mL/min.kg)	Dose/ $ASC_{\tau^{ss}}$
Volume aparente de distribuição	Vd^{ss} (L/kg)	CL_T / kel ou Dose/(kel . $ASC_{\tau^{ss}}$)
Abreviaturas - (τ): intervalo entre doses; (C^{ss}): concentração no platô estimadas, (T) tempo; (β) fase de eliminação; $ASC_{\tau^{ss}}$: integração C^{ss} no decurso do τ . Fontes: DiPiro <i>et al.</i> , 2010; Ritschel & Kearns, 2009.		

APLICAÇÕES CLÍNICAS NA FARMACOTERAPIA

As variações interindividuais na farmacocinética e farmacodinâmica são especialmente importantes em populações especiais como nos extremos de idades (crianças e idosos), pacientes que utilizam diversos medicamentos (interações medicamentosas) e pacientes com alterações fisiológicas, ambientais, doenças ou genéticas (Fernández et al, .2010). O quadro 2 resume algumas das principais alterações farmacocinéticas comumente encontradas.

Quadro 2 – Resumo das principais alterações farmacocinéticas encontradas na prática clínica.

Condição	Alterações esperadas
Recém-nascidos	Alterações na absorção de fármacos, distribuição (ligação às proteínas) e depuração (metabólica e renal).
Crianças	Requerem doses mais frequentes e maiores de drogas comparadas com adultos saudáveis para obterem e manterem as concentrações terapêuticas.
Idosos	Diminuição na taxa de filtração glomerular, alterações na massa muscular e tecido adiposo em relação ao peso corporal total, e mudanças dependentes da idade na depuração de substratos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP) 3A.
Gravidez	Alterações nas concentrações plasmáticas de algumas drogas como consequência do aumento de volume e alterações na ligação de proteínas que alteram a aparente o volume da distribuição dos fármacos, aumento na excreção renal em forma inalterada, bem como o aumento do metabolismo catalisados pelas isoenzimas CYP450 e isoenzimas da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT).
Obesidade	Impacto na disposição de fármacos com importantes implicações farmacocinéticas, bem como alteração no volume de distribuição e acúmulo de fármacos lipossilúveis
Hipo ou Hiper-albuminemia	Alterações na fração livre dos fármacos e volume de distribuição
Uso de fármacos vasoativos e diuréticos	Alterações na distribuição e excreção dos fármacos
Grandes queimaduras	Alteração de compartimentos fluidos, do grau de integridade das barreiras e da maior ou menor perda de líquidos, logo, mudanças em toda farmacocinética dos fármacos
Sépse / Choque séptico	Alterações farmacocinéticas em consequência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

Fonte: Adaptado de BRANSKI et al, 2009; GOMEZ et al 2013; Fernández et al, 2010; KUPA et al, 2017; SANTOS et al, 2015; SILVA JR et al, 2017; WEINBREN, 1999)

O monitoramento terapêutico é importante tanto nas condições inter-individuais que podem alterar a PK, quanto em fármacos de estreito nível terapêutico para garantirmos a segurança e evitarmos efeitos adversos.

Por exemplo, é vantajoso conhecer a concentração plasmática de teofilina em um paciente que utiliza este fármaco para o tratamento da asma, pois, saber que a concentração plasmática está abaixo do intervalo terapêutico poderia justificar o aumento da dose. Entretanto, não é viável determinar a concentração

plasmática de um agente anti-hipertensivo uma vez que a mensuração da pressão arterial (efeito), é muito mais fácil de medir do que a concentração plasmática (Dipiro et al, 2007).

Os estudos farmacocinéticos baseiam-se na medição do fármaco (ou seu metabólito ativo) em um fluido biológico acessível, como sangue, plasma e urina. Para ilustrar, nas tabela 1 e 2 a seguir, Fernandes et al (2010) demonstra os momentos ideais para coleta das amostras com algumas recomendações e as concentrações tóxicas dos níveis plasmáticos de fármacos frequentemente monitorados, respectivamente.

Tabela 1 - Resumo do tempo necessário para atingir o estado estacionário e o tempo de amostragem recomendado para os medicamentos mais comumente monitorados.

Drug	Time to steady-state	Sample timing	
		Trough concentration	Peak concentration
Drugs with short half-lives	–	Just before next dose (a window of 30 min)	When toxicity is suspected
Drugs with long half-lives			
Digoxin	5–7 days	8–12 h after dosing	When toxicity is suspected
Lithium	2–7 days	6–12 h after dosing	
TCA (once-daily regimen)	5–6 days	10–14 h after the last dose for once-daily dosing and 4–6 h after the last dose for divided daily dosing	
Antibiotics conventional regimen	–	30–90 min before next dose	30–60 min after dose
Aminoglycosides once-daily dosing	10–15 h	–	8–12 h after dosing
Anticonvulsants			
Carbamazepine	2–6 days	Just before next dose except phenobarbital (any time during dosage interval)	When toxicity is suspected
Phenobarbital	17–24 days		
Phenytoin	4–8 days		
Valproic acid	2–4 days		
Leviteracetam	2 days		
Oxcarbamazepine	2 days		
Theophylline	2–3 days	1–4 h after intravenous dose	When toxicity is suspected
Immunosuppressives			
Cyclosporine	2–6 days	Cyclosporine: 2 h after dosing (window of 10 min)	–
Mycophenolic acid	2–4 days		
Everolimus	4–7 days	Tacrolimus: 4 and 6 h after dosing (C4 or C6)	When toxicity is suspected
Sirolimus	5–7 days		
Tacrolimus	3–5 days		
Antiretrovirals	48 h, except saquinavir (4 days)	At the end of dosing interval	

Fonte: Fernández et al, 2010.

Tabela 2 - Concentrações tóxicas recomendadas para os mais comuns drogas terapêuticas que devem ser comunicadas aos médicos imediatamente.

<i>Fármaco</i>	<i>Concentração tóxica</i>
<i>Carbamazepina</i>	15 mcg/mL
<i>Etossuximida</i>	150 mcg/mL
<i>Gabapentina</i>	85 mcg/mL
<i>Lamotrigina</i>	20 mcg/mL
<i>Fenobarbital</i>	40 mcg/mL
<i>Fenitoína</i>	20 mcg/mL
<i>Ácido Valpróico</i>	100 mcg/mL
<i>Digoxina</i>	2.4 ng/mL
<i>Antidepressivos tricíclicos</i>	500 ng/mL
<i>Lítio</i>	1.5 mmol/L
<i>Paracetamol</i>	150 mcg/mL
<i>Ácido acetil salicílico</i>	500 mcg/mL (intoxicação)
<i>Ibuprofeno</i>	200 mcg/mL
<i>Theofilina</i>	20 mcg/mL
<i>Amicacina</i>	32 mcg/mL (pico)
<i>Gentamicina/tobramicina</i>	12 mcg/mL (pico) 2 mcg/mL (vale)
<i>Vancomicina</i>	80 mcg/mL (pico) 10 mcg/mL (vale)
<i>Cloranfenicol</i>	25 mcg/mL
<i>Rifampicina</i>	55 mcg/mL
<i>5-Fluorouracil</i>	3 mcg/mL
<i>Metotrexate</i>	5 mmol/L (24 h após terapias de alta dosagem)
<i>Efavirenz</i>	8 mcg/L (pico)
<i>Nevirapine</i>	12 mcg/L (pico)
<i>Amprenavir</i>	8 mcg/L (pico)
<i>Indinavir</i>	10 mcg/L (pico)
<i>Nelfinavir</i>	6 mcg/L (pico)
<i>Ritonavir</i>	22 mcg/L (pico)
<i>Saquinavir</i>	6 mcg/L (pico)

Fonte: Fernández et al, 2010.

Para exemplificar mais uma aplicação clínica, no quadro 3 abaixo são ilustrados níveis séricos de pico e de vale para a piperacilina (um antibiótico inibidor da β -lactamase utilizado no tratamento das infecções da corrente sanguínea de pacientes sépticos na UTI) bem como parâmetros farmacocinéticos como a meia vida biológica, depuração total corporal e o volume aparente de distribuição obtida de estudo em voluntários sadios adultos, base de referência para investigação das alterações da farmacocinética desse antimicrobiano nos

pacientes em tratamento do choque séptico (OCCHIPINTI *et al.*, 1997, SILVA JR *et al*, 2017 e ROBERTS *et al* 2017).

Quadro 3 - Parâmetros Farmacocinéticos da Piperacilina administrada através de infusão rápida de TAZOCIN (piperacilina-tazobactana)

Parâmetros	Valores de Referência
³ Pico (C_{max}^{ss}) inf 0,5h	100 -150 mg/L (4g) Pacientes sépticos
³ Vale (C_{min}^{ss}) inf 0,5h	2-16 mg/L Pacientes sépticos
² Pico (C_{max}^{ss}) inf 2h	60-90 mg/L (4g) Pacientes sépticos
Vale (C_{min}^{ss}) inf 2h	>20 mg/L Pacientes sépticos
¹ Meia-vida ($t_{1/2\beta}$)	0,65 - 0,85 horas voluntários saudáveis
¹ Depuração total corporal (CL_T)	10-12 Litros/hora voluntários saudáveis
¹ Volume aparente (Vd^{ss})	10-14 Litros voluntários saudáveis

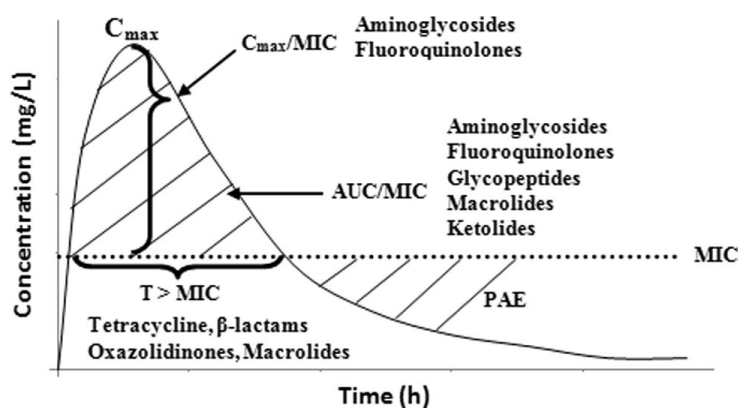
Fonte: Occhipinti et al, 1997; Roberts et al 2017; Silva Jr et al, 2017.

Os princípios farmacocinéticos determinam se uma dose apropriada de um agente antibiótico alcança o patógeno pretendido de acordo com os processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, e é afetado pelas propriedades físico-químicas do antimicrobiano. A PK/PD de agentes antimicrobianos define a relação entre a concentração do fármaco e seu efeito sobre o patógeno e seu se dá na concentração inibitória mínima (CIM ou MIC – *Minimum Inhibitory Concentration*) correlacionando-os à taxa e extensão da morte bacteriana.

O aumento da resistência bacteriana tem sido registrado para o regime de dose empírica recomendada para os antimicrobianos como consequência da alteração da farmacocinética desses agentes terapêuticos nos pacientes críticos. Considera-se ainda que essa resistência dependa do conhecimento da atividade do antimicrobiano e da susceptibilidade do patógeno ao agente terapêutico. Então, a aplicação da abordagem PK/PD permite correlacionar o perfil farmacocinético do antimicrobiano (medida *in vivo*) com a susceptibilidade do patógeno ao agente anti-infeccioso (CIM) fornecida pela medida *in vitro*, permitindo a estimativa do índice de predição da efetividade de cada antimicrobiano contra o patógeno hospitalar sensível isolado.

Na análise de PK / PD baseada em CIM, métodos matemáticos e estatísticos são integrados com parâmetros microbiológicos para criar modelos e simulações para caracterização do comportamento dos fármacos. Os três principais índices utilizados como padrões comuns nesta análise são (i) C_{max} / MIC , (ii) AUC / MIC e (iii) $T > MIC$, conforme explicado esquematicamente na Figura 1.

Figura 1 - Os principais parâmetros de PK / PD utilizados para prever a eficácia do medicamento



Legenda: C_{max} / MIC : a relação entre a concentração sérica de pico (C_{max}) do antibiótico atingido no soro e a CIM, AUC / MIC : a razão entre a área de 24 h sob a curva de concentração sérica de tempo (AUC) e a CIM, $T > MIC$: tempo (intervalo de dosagem) durante o qual a concentração sérica de antibiótico permanece acima da CIM. PAE: Efeito Pós-Antibiótico.

Fonte: Yilmaz, C; Özcengiz G., 2017.

Atualmente, o melhor guia da prescrição de antimicrobianos no tratamento do choque séptico se realiza através do monitoramento sérico do agente terapêutico e abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) juntamente com os biomarcadores dosados de rotina para os pacientes das UTIs como a proteína C-reativa, contagem de leucócitos e neutrófilos. A otimização da dosagem requer um bom conhecimento dos princípios de PK / PD (HOO et al, 2017)

CONCLUSÃO

Princípios de PK/PD permitem a administração da terapia medicamentosa de forma otimizada.

A otimização da dosagem requer um bom conhecimento dos princípios de PK / PD, porém, os conhecimentos em farmacocinética clínica, tanto para médicos quanto farmacêuticos são limitados.

Os conceitos de PK / PD podem fomentar regimes de dosagem mais racionais e individualizados, melhorando os resultados e simultaneamente limitando a toxicidade ou inefetividades dos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

BRANSKI, L.K.; AL-MOUSAWI, A.; RIVERO, H.; JESCHKE M.G.; SANFORD, A.P.; HERNDON, D.N. Emerging infection in burns. *Surgical Infections*, v.10, n.5, p.389-397, 2009.

DIPIRO, J.T.; SPRUIL, W.J.; BLOUIN, R.A.; PRUEMER, J.M. *Concept in Clinical Pharmacokinetics*. American Society of Health-System. Pharmacist, 4th ed., 2007.

FERNÁNDEZ, E., PARÉS, L., AJURIA, I., et al. (2010). State of the art in therapeutic drug monitoring. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(4), pp. 437-446. Retrieved 17 May. 2019, from doi:10.1515/CCLM.2010.111

GOMEZ, D.S.; CAMPOS, E.V.; DE AZEVEDO, R.P.; SILVA-JR; J.M.; FERREIRA, M.C.; SANCHES-GIRAUD, C.; et al. Individualised vancomycin doses for pediatric burn patients to achieve PK/PD targets. *Burns*. 2013;39(3):445-450.

HOO G.S.R.; LIEW Y.X.; KWA A.L. (2017). Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *Indian J Med Microbiol*. 2017 Jul-Sep;35(3):340-346. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_17_278.

KUPA, L. V. K.; Silva Jr, J.M.; Campos, E.V.; SILVA JUNIOR, C. V.; SANTOS, SILVIA RCJ; GOMEZ, DAVID S. Drug plasma measurements and PK/PD approach to guarantee Imipenem effectiveness against nosocomial pathogens in septic burn patients based on empiric dose regimen. *CRITICAL CARE*, v. 21, p. 29-30, 2017.

LORENZINI I.K.; DAALI Y; DAYER P; DESMEULES J. 2012. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of opioids in healthy human volunteers. a minireview. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Mar;110(3):219-26. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00814.x. Epub 2011 Nov 9.

MULLER M; MULLER-ZELLENBERG U; HOCHHAUS G, DERENDORF H. 2001. Current concepts in pharmacokinetics and their implications for clinical medicine. *Wien Klin Wochenschr* 113(15-16):566-572.

OCCHIPINTI, D.J.; ENDLAND OS.L.; SCHOONOVER, L.L.; RYPINS, E.B.; DANZIGER, L.H.; RODVOLD, K.A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two Multiple-Dose Piperacillin-Tazobactam Regimens. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, 41, 2511-2517, 1997.

RIZK, N.A.; KANAFANI, Z.A.; TABAJA, H.Z.; KANZ, S.S. Extended infusion of beta-lactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2017;15 (7):645-52.

ROBERTS, J.A.; ABDUL-AZIZ, M.H.; LIPMAN, J.; MOUTON, J.W.; VINKS, A.A.; FELTON, T.W.; et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509.

SANTOS, S.R.C.J.; SILVA, C.V.; GUIMARAES, W.V.; GOMEZ, D.S. *The Battle Against Nosocomial Pathogens for Sepsis Control in Paediatric Burn Patients: Vancomycin and Carbapenems Serum Monitoring for Target Attainment by PK/PD Analysis*. In: *The battle against microbial pathogens: Basic science, Technological Advances and Educational Programs*. 1 ed. Badajoz: Formatex Research Center, 2015;2: 808- 821.

SILVA, J.R.J.M.; KUPA, L.V.K.; OLIVEIRA, A.M.R.R.; SILVA, J.R.C.V.; SANTOS, S.R.C.J.; GOMEZ, D.S. Meropenem effectiveness in septic burn patients by comparison of extended infusion versus fast infusion against susceptible strains based on drug plasma measurements done in a real time. *Crit Care*. 2017;21(Suppl 2): p57.

WEINBREN, M.J. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 44, 319-27, 1999.

Yılmaz Ç; Özcengiz G. 2017. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. *Biochem Pharmacol.* Jun 1;133:43-62. doi: 10.1016/j.bcp.2016.10.005. Epub 2016 Oct 17.