

MECANISMO DE AÇÃO DA LIRAGLUTIDA EM PACIENTES ACOMETIDOS POR DIABETES MELLITUS TIPO 2

LIRAGLUTIDE MECHANISM OF ACTION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

YARA MELO MORANTE¹, SHARIZE BETONI GALENDE^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica-Bioquímica, Mestre pela Universidade de Maringá, docente do Curso de Farmácia da Faculdade Ingá.

*Rodovia PR317, 6114, Parque Industrial 200. Maringá, Paraná. Brasil. CEP 870358-510. E-mail: sharizeg@yahoo.com.br

Recebido em 07/09/2015. Aceito para publicação em 10/12/2015

RESUMO

A obesidade foi definida pela Organização Mundial de Saúde como um problema de saúde pública, sendo caracterizada por especialistas como a epidemiologia do século 21. Esta doença está relacionada a má alimentação e uma série de comorbidades, como o diabetes mellitus tipo 2. O fármaco liraglutida é um análogo do hormônio GLP-1, o qual é liberado pelo trato gastrointestinal com o propósito de aumentar a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. O GLP-1 acresce significativamente a secreção de insulina de forma dependente de glicose, diminui a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e diminui o apetite. A liraglutida é empregada no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que não tenham alcançado adequado controle glicêmico com outras medidas. Este fármaco tem como um de seus efeitos, a redução do apetite. Consequentemente, a perda de peso em paciente que estão em uso do medicamento despertou o interesse de indivíduos não diabéticos a usar o fármaco como emagrecedor.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade, diabetes mellitus tipo 2, liraglutida, GLP-1.

ABSTRACT

The World Health Organization defined obesity as a public health problem, and some specialists characterize it as the 21 century epidemic. This disease is linked to a poor diet and a lot of comorbidities, as type 2 diabetes mellitus. Liraglutide is a GLP-1 analogue that is released by the gastrointestinal tract increasing insulin secretion by the pancreatic beta cells. GLP-1 significantly increases the secretion of insulin glucose-dependent, decreases glucagon secretion, slows gastric emptying and decreases the appetite. Liraglutide is used to treat patients with type 2 diabetes mellitus, who have not achieved adequate glycemic control with other measures. The effects of this drug include the reduction of appetite. Consequently, weight loss in patients who are in use of the drug aroused the interest of non-diabetic patients to use it on weight loss.

KEYWORDS: Obesity, type 2 diabetes mellitus, liraglutide, GLP-1.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada atualmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um problema de saúde pública. Sendo descrita como a enfermidade metabólica mais antiga, a obesidade é considerada uma doença crônica e multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo. Embora a obesidade se configure como um grave problema de saúde, a questão de estética também sobressai quando um indivíduo decide procurar tratamento. Nessa perspectiva, o tratamento da obesidade ainda apresenta resultados insatisfatórios, por estratégias equivocadas e pelo mau uso dos recursos terapêuticos disponíveis. Muitos indivíduos recorrem a tratamentos que provocam resultados rápidos, que garantam a sua satisfação estética.

Para muitos pacientes o tratamento farmacológico é a única solução para o excesso de peso, principalmente os fármacos que se apresentam como os “de última geração” crendo que possuem maior avanço sobre os já existentes, o que nem sempre acontece. Assim, mesmo que evidências científicas apontem sentido oposto aos efeitos de determinados medicamentos, e possam apresentar danos à saúde do paciente, médicos continuam a prescrever indiscriminadamente, medicamentos para o controle da obesidade e a defendê-los publicamente.

O diabetes mellitus é uma doença crônica e progressiva caracterizada por várias alterações metabólicas compreendendo uma produção hepática de glicose inadequada, diminuída sensibilidade dos tecidos periféricos a ação da insulina, secreção elevada de glucagon e por um declínio da função do pâncreas na produção de insulina, como decorrência da degradação das células beta. É considerada como grupo de distúrbios metabólicos com etiologias variadas, que proporcionam em comum a hiperglicemia crônica, que vem acompanhada de alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas.

Existe uma carência de medicamentos para o trata-

mento da obesidade, além de diversas restrições relacionadas aos medicamentos existentes no mercado. Por esse motivo, tem-se buscado novos alvos terapêuticos para essa doença. Assim, medicamentos disponíveis para outras finalidades, mais que alteram o peso corporal, tem despertado o interesse de pesquisadores na tentativa de incrementar o arsenal terapêutico. Nesse sentido, a Liraglutida, disponibilizada para tratamento de diabetes mellitus tipo 2, tem instigado os pesquisadores, pois parece contribuir para perda de peso. Sendo assim, a principal finalidade do presente estudo será abordar os mecanismos de ação da liraglutida, fármaco incretinomimético similar ao glucagon tipo 1 no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, o qual é idêntico estruturalmente ao GLP-1 nativo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho constituiu-se de revisão de literatura com a finalidade de discutir o mecanismo de ação da liraglutida em pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2. Foram pesquisados sites PORTAL BIOCURSOS, SCIELO, PUBMED, por meio das seguintes palavras-chave: obesidade, diabetes mellitus tipo 2, liraglutida, GLP-1, resultando em trinta sete artigos, dos quais vinte e um foram utilizados para a construção do presente artigo.

3. DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia e Doença

A obesidade é definida como acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, o qual pode afetar negativamente a saúde dos indivíduos. Atualmente a obesidade é um problema de saúde pública devido ao desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético, sendo a má alimentação a principal causa de obesidade na adolescência, enquanto os fatores ambientais são os principais causadores da obesidade na fase adulta¹.

No Brasil, entre 2003 e 2013, a obesidade entre mulheres de 20 anos ou mais de idade passou de 14,0% para 25,2%, um aumento de 11,2 pontos percentuais. Entre os homens, houve um menor crescimento, de 9,3% para 17,5%, uma diferença de 8,2 pontos percentuais. Em relação ao excesso de peso, também houve um aumento contínuo tanto para os homens (de 42,4% para 57,3%) quanto para mulheres (4,1% para 59,8%). Por outro lado, houve declínio contínuo do déficit de peso, tanto para os homens (de 2,8% para 1,9%) quanto para as mulheres (de 4,9% para 2,5%)².

No que se refere à situação socioeconômica, os resultados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN), para o país como um todo, mostraram que a prevalência de excesso de peso aumenta de acordo com o poder aquisitivo, especialmente entre os homens. Em um estudo sobre fatores de risco para doenças crônicas

realizados em Porto Alegre, observou-se que a obesidade afeta principalmente os homens de classes sociais mais altas e as mulheres de menor nível socioeconômico³.

A obesidade está associada a uma série de comorbidades, tais como, doenças tegumentares, respiratórias, alguns tipos de câncer, doenças músculo esqueléticas, gastrointestinais, cardiovasculares, metabólicas e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁴.

Após a ingestão alimentar, há o aumento da captação dos nutrientes da circulação para os tecidos, particularmente para os tecidos mais sensíveis à insulina, e durante o jejum o processo ocorre no sentido inverso. O tecido adiposo é um órgão multicelular, regulado por hormônios e com inúmeras funções, tais como, isolamento térmico, barreira física ao trauma, estoque energético e secreção proteica com ação autócrina, parácrina e endócrina^{5,6,7}.

O processo de digestão e absorção dos alimentos nos mamíferos ocorre principalmente no intestino, que funciona também como um órgão de liberação de hormônios denominados incretinas, que desempenham importante papel na modulação da resposta das células das ilhotas pancreáticas, capazes de potencializar a secreção de insulina, e consequentemente, levar a diminuição de glucagon⁸.

Atualmente o diabetes mellitus tipo 2 é considerado uma das principais doenças crônicas que afetam o homem contemporâneo e sua importância vem crescendo em decorrência de vários fatores. Dentre eles destacamos mudanças de estilo de vida tradicional para moderno, inatividade física e obesidade. Nesta direção a ansiedade mental e fisiológica pode diminuir a tolerância à glicose, como também precipitar o diabetes em pessoas cuja tolerância já está em declínio. Desse modo, o estresse no ambiente de trabalho pode contribuir para o aparecimento da doença, exigindo das instituições revisão das diretrizes que norteiam o trabalho⁹.

O diabetes mellitus tipo 2 é causado pela redução da sensibilidade dos tecidos alvos aos efeitos metabólicos da insulina. Em contraste com o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), o tipo 2 está associado ao aumento da concentração plasmática de insulina, que ocorre como resposta compensatória das células do pâncreas, devido à diminuição da utilização e armazenamento dos carboidratos. Entretanto, mesmo os níveis aumentados de insulina não são suficientes para manter a regulação normal da glicose, devido à acentuada redução da sensibilidade dos tecidos periféricos a insulina⁸.

Segundo os critérios de diagnóstico e classificação do diabetes mellitus, para confirmação do diabetes dos pacientes que apresentam sinais e sintomas e ou condições de risco, os valores de glicemia capilar ao acaso menores que 100 mg/dl são considerados como diabetes improvável. Nestes casos, recomenda-se testar a glicemia em jejum a cada dois anos¹⁰.

A distribuição de gordura é um indicador de risco para a saúde, sendo que a proporção da circunferência da cintura e quadril ou proporção abdominal/glútea (AGR) é a medida mais frequentemente utilizada de adiposidade. Os dados evidenciam a presença de obesidade andróide e risco crescente para doenças relacionadas à obesidade, tal como diabetes mellitus¹¹.

A obesidade ocorre pelo depósito exagerado de tecido adiposo no organismo e é determinada pelo IMC (índice de massa corporal) devendo ser igual ou superior a 30 kg/m. Esse IMC deve ser específico dependendo do sexo e da idade. A obesidade ainda pode ser classificada como uma doença crônica não transmissível e multifatorial. Esta doença apresenta riscos que vão desde a morte antecipada, até o desenvolvimento e/ou participações em doenças graves como: diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, distúrbios reprodutivos em mulheres, alguns tipos de câncer e problemas respiratórios. Ainda pode causar depressão e comportamento de esquila social, prejudicando a qualidade de vida do indivíduo¹².

A origem da obesidade pode ser explicada por vários fatores. A modernização da sociedade, o comodismo, a praticidade (alimentos instantâneos), alterações psicológicas (estresse, ansiedade, depressão), envelhecimento (por limitar as práticas de atividade física e aumentar o consumo alimentar), sedentarismo, alterações no metabolismo dos lipídios, carboidratos, proteínas, potássio, fosfato e influência indireta na homeostase do sódio e água¹².

Liraglutida

A liraglutida é um análogo do peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1) humana, que apresenta 97% de homologia com a GLP-1 nativa. Sua estrutura é baseada nas modificações de GLP-1 por meio de substituição de Lisina-34 por Arginina-34 e a fixação de uma cadeia de ácido graxo de 16 carbonos no resíduo de Lisina 26 (ligação feita por meio de uma molécula de ácido glutâmico), que presumivelmente dificulta a clivagem pela enzima dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4). Essas modificações incluem um componente de ácido graxo que permite a ligação não covalente à albumina e, deste modo, aumenta o tempo de meia vida da liraglutida (13 horas) em circulação bem como seu perfil farmacológico. Além disso, a liraglutida forma agregados tipo micelares na hipoderme no local da injeção subcutânea, reduzindo, deste modo, a suscetibilidade de degradação pela DPP-4¹³.

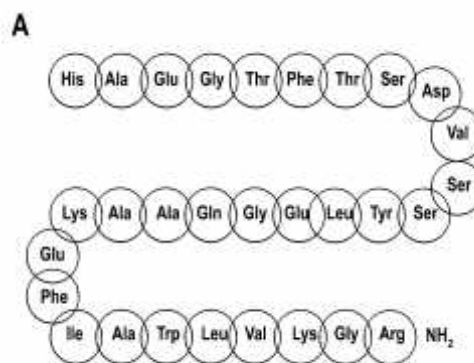
A administração do medicamento contendo liraglutida, (conhecido no mercado como Victoza®) é realizada por injeção subcutânea uma vez ao dia. O fármaco tem absorção lenta e sua biodisponibilidade máxima após administração é aproximadamente 55%. Sua metabolização endógena ocorre de maneira semelhante as prote-

ínas grandes, não sendo identificadas uma via específica para sua eliminação, que ocorre aproximadamente 13 horas^{12,14}.

O fármaco liraglutida foi elaborado exclusivamente para o tratamento de DM2, e não possui atualmente nenhuma indicação formal como atuante na perda de peso. Sendo um fármaco novo, não possui ainda todos os dados de segurança definidos, apresentando assim preocupações relacionadas a diversos fatores e reações adversas decorrentes ao seu uso, como: doenças inflamatórias intestinais, gastroparesia diabética, reações adversas transitórias como náuseas, vômito e diarreia, risco de pancreatite e pancreatite aguda. Eventos adversos relacionados à tireoide, incluindo aumento da concentração sanguínea de calcitonina, bócio e neoplasia tireoideana, sinais e sintomas de desidratação como disfunção renal e insuficiência renal aguda. A liraglutida combinada com sulfonilureia aumenta o risco de hipoglicemia¹⁵.

Sendo um fármaco análogo sintético da incretina GLP-1, a liraglutida promove o aumento da saciedade e, consequentemente, reduz a ingestão de alimentos por dois mecanismos: age sobre o centro da saciedade no cérebro (aumento da concentração pós-prandial de leptina) e retarda o esvaziamento gástrico. Em casos de hiperglicemia, como ocorre em pacientes diabéticos, também estimula o pâncreas a secretar insulina. Esses dois mecanismos resultam na perda de peso corporal, que é desejada na maioria dos pacientes obesos¹².

As duas principais incretinas são o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1), que pertencem a uma super-família do peptídeo glucagon, e como tal, existe alguma homologia da sequência de aminoácidos entre esses peptídeos e o glucagon. O hormônio predominante é o GLP-1 que, além de estimular a secreção de insulina também suprime a liberação do glucagon, desacelera o esvaziamento gástrico, diminui a ingestão de alimentos e a resistência à insulina¹⁵.



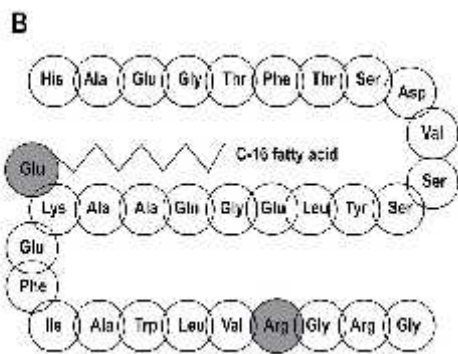


Figura 1. A- Estrutura molecular da GLP-1 humana. B- Estrutura molecular da liraglutida. Fonte: Hansen *et al.* (2010)¹⁶.

O mecanismo de ação da liraglutida é a ativação de receptores GLP-1, pertencentes à família dos receptores acoplados a proteína G, encontrados na membrana plasmática das células beta pancreáticas, células do coração, rins, pulmões, e sistema nervoso central. Com a ligação do agonista, ocorre a ativação da via AMPc-Proteína Kinase⁸.

A ação de redução da glicemia do GLP-1 está associada aos mecanismos normais de controle utilizados pelas células beta e alfa para regular sua secreção. A infusão de GLP-1 leva a diminuição progressiva da glicemia até a sua normalização, associada ao aumento na secreção de insulina e a supressão da secreção de glucagon. Contudo, a medida que a glicemia retorna ao normal, vão diminuindo os efeitos na secreção de insulina e na supressão de glucagon. Mecanismo que, segundo se acredita, diminuem a chance de hipoglicemia. Portanto, a resposta ao GLP-1 é distinta da resposta aos atuais secretagogos das classes das sulfoniluréia ou das glinidas¹⁷.

Quando a glicose sanguínea aumenta, no período pós-prandial, os transportadores GLUT1 e GLUT2 presentes na membrana das células beta-pancreáticas captam este carboidrato para equilibrar suas concentrações do lado externo e interno da membrana. No interior da célula, a glicose é rapidamente fosforilada a glicose-6-fosfato pela glicoquinase, que determina a velocidade da glicólise, ou seja, ativa a geração de piruvato e sua entrada no ciclo do ácido cítrico. Subsequente, o metabolismo oxidativo fornece a ligação entre os produtos do metabolismo da glicose e a secreção de insulina. O aumento da relação citoplasmática adenosina trifosfato (ATP) adenosina difosfato (ADP) decorrente da glicólise aeróbica causa despolarização da membrana plasmática através do fechamento dos canais de K sensíveis ao ATP (KATP). Isso permite a abertura dos canais de Ca^{+2} voltagem-dependentes levando a liberação dos estoques intracelulares de Ca^{+2} . Esse aumento na concentração citosólica de Ca^{+2} desencadeia a fusão das vesículas secretoras que contêm insulina a membrana plasmática com rápida exocitose desse peptídeo¹³.

O processo de exocitose aguda de insulina pode ser dividido em duas vias: 1) a via inicialmente desencadeada, onde ocorre o fechamento dos canais de K despolarização de aumento nas concentrações intracelulares de Ca^{+2} ; e 2) a via amplificadora, onde há um aumento na exocitose das vesículas secretoras de insulina induzida por Ca^{+2} . As incretinas são capazes de ativar essas vias, por meio de sua ligação a receptores específicos e a consequente ativação de moléculas citoplasmáticas sinalizadoras. Além disso, a contínua ativação do receptor de GLP-1 (GLP-1R) também aumenta a síntese de insulina e a proliferação de células beta¹³.

Uma única dose de liraglutida administrada via subcutânea resulta numa liberação de insulina de uma maneira dependente de glicose, supressão da secreção de glucagon e num atraso do esvaziamento gástrico. As concentrações plasmáticas máximas são obtidas de 10 a 14 horas após administração. Sua absorção é marcadamente atrasada quando comparada com o hormônio nativo, acredita-se que isso ocorre pela diferença no tamanho das moléculas. Como a liraglutida atrasa o esvaziamento gástrico, procederam-se vários estudos para analisar o efeito na absorção de fármacos que sejam usados concomitantemente com a liraglutida, não sendo comprovadas alterações farmacocinéticas significantes^{13,18}.

A liraglutida suprime a glicemia pós-prandial, reduz a glicemia de jejum, aumenta a primeira fase de secreção de insulina após refeições e suprime a produção pós-prandial de glucagon. Ela também reduz em até 0,8% a hemoglobina glicosilada, se comparado com um placebo. Dessa maneira, esse medicamento é uma opção atraente em pacientes obesos, devido ao seu efeito no peso corporal e baixo risco de hipoglicemia. Além disso, seu efeito favorável sobre a pressão arterial e esteatose hepática é encorajador, ainda que maiores estudos sejam necessários. Teoricamente, a liraglutida pode ser um agente útil no diabetes precose ou pré-diabetes por interromper ou retardar a progressão de falhas das células beta, e por ajudar a manter a glicemia normal. No entanto, a segurança em longo prazo ainda não foi estabelecida^{19,20,21}.

4. CONCLUSÃO

As pesquisas sobre a ação das incretinas e a descoberta de ativação dos receptores de GLP-1 melhora o controle glicêmico, já que no diabetes tipo 2 há deficiência de GLP-1 levando a uma nova abordagem de tratamento. Estão sendo desenvolvidos inibidores da DPP-4 e análogos da GLP-1, como também incretino miméticos sintéticos, entre os quais a liraglutida, que apresenta 97% de homologia com a GLP-1 nativa. Até agora, os resultados de estudos clínicos tem demonstrado a eficácia desses agentes no sentido de melhorar a glicemia, com efeitos colaterais leves e moderados. É importante observar que esses agentes não foram associados ao carac-

terístico ganho de peso da maioria das terapias anti-hiperglicêmicas. Na verdade, houve significativa perda de peso com a liraglutida. Os estudos também indicaram a capacidade desses agentes de preservar ou melhorar a função e/ou a massa de células beta. As pesquisas continuam no sentido de desenvolver compostos para ampliar a ação das incretinas, constituindo-se em uma alternativa terapêutica importante para o diabetes tipo 2.

No entanto, hoje já existem pesquisas que procuram comprovar a eficácia da liraglutida para o tratamento de obesidade. No Brasil, ainda não existe a indicação desse fármaco para pacientes obesos, porém mesmo assim, muitos indivíduos já utilizam essa medicação com a finalidade de emagrecimento. Essa realidade pode estar próxima a mudar, uma vez que algumas pesquisas vêm demonstrando resultados positivos para o uso da substância liraglutida na perda de peso. Possivelmente em pouco tempo essa medicação poderá fazer parte dos fármacos que ajudam no tratamento de obesidade. Contudo, novos estudos são necessários para comprovar a eficácia da liraglutida, bem como a segurança de seu uso como emagrecedor.

REFERÊNCIAS

- [1] Van de Sande-Lee S, Velloso LA. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012; 56(6):341-50.
<http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-do-ibge>
- [2] Magalhães VC, Gaes M. "Prevalência e fatores associados a sobrepeso e obesidade em adolescentes de 15 a 19 anos das regiões Nordeste e Sudeste do Brasil, 1996 a 1997." *Cad Saúde Pública* 19. 2003; 1 (Supl):S129-S139.
- [3] Almeida MJC, Mejia DPM. Contribuições fisioterapêuticas dermatofuncionais no pós-operatório de cirurgia bariátrica. *Arch Intern Med.* 2008.
- [4] Nery AB, Souza IM, Viana RA. Alterações neuroendócrinas do tecido adiposo na obesidade. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento.* 2012; 3(17).
- [5] Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port.* 2006; 19(3):251-6.
- [6] Da Silveira MR, *et al.* Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2009; 11(4):466-72.
- [7] Brito CF de, *et al.* Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. *NOV@: Revista Científica.* 2012; 2(2):1-20.
- [8] Rodrigues DF, *et al.* Prevalência de Fatores de Risco e Complicações do Diabetes Mellitus Tipo 2 em Usuários de uma Unidade de Saúde da Família. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde.* 2011; 15(3):277-86.
- [9] Ortiz MCA, Zanetti ML. Levantamento dos fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 em uma instituição de ensino superior. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2001; 9(3):58-63.
- [10] Cabrera MAS, Wilson JF. Obesidade em idosos: prevalência, distribuição e associação com hábitos e co-morbidades. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2001; 45(5):494-501.
- [11] Carolina S Campos. "perspectivas de perda de peso com o uso de liraglutida: Revisão da Literatura." *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR.* 2015; 9(1):84-90.
- [12] Barreto FM. Perda de peso com Incretinomiméticos. *FCS-DCM-Dissertações de mestrados nacionais:684.* Ubi thesis. 2013.
- [13] Liraglutida: fármaco sintético injetável: Técnico: Helber Santos Assis. *CRF-SE: 904: novo nordisk,* 2010. Bula de Remédio.
- [14] Chacra AR. Efeito fisiológico das incretinas. *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine.* 2006; 6(7B):613-17.
- [15] Hansen KB, Vilsboll T, Knop FK. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes - a review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010; 3:155-63.
- [16] Costa A, Forti MD. Estratégias terapêuticas baseadas nas vias do GLP-1. *Adv Stud Med.* 2006; 6(7B):S618-S626.
- [17] Frias JP, Edelman SV. Incretins and their role in the management of diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007.
- [18] Souza NB de. Efeito das incretinas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. *Repositorio.Unesc.Net.* 2013.
- [19] Vilsboll T *et al.* Liraglutide, a Long Acting Human Glucagon-like Peptide-1 Analog, Given as Monotherapy Significantly Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight Without Risk of Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(6).
- [20] Sisson EM. Liraglutide: Clinical Pharmacology and Considerations for Therapy. *Pharmacotherapy.* 2011; 31(9):896-911.