

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA NA TERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

DRUG INTERACTION IN ALZHEIMER'S DISEASE THERAPY IN THE SINGLE HEALTH SYSTEM

KARÍCIA LIMA DE FREITAS **BONFIM**¹, WALKIRIA BRENDA DE SOUSA **BEZERRA**^{2*}, MARIA GABRIELA DA COSTA **LACERDA**², CHISTIANE MENDES **FEITOSA**³, MAYARA LADEIRA **COELHO**⁴

1. Coordenadora Farmacêutica do Componente Especializado do Piauí, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí – UFPI, docente de cursos de Pós-Graduação; 2. Acadêmicas do curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal do Piauí- UFPI; 3. Docente do doutorado em Química da Universidade Federal do Piauí -UFPI; 4. Farmacêutica- Hospital Universitário -HUFPI e docente do curso de Farmácia e Mestrado em Biotecnologia da Faculdade Integral Diferencial -FACID WYDEN.

* Rua Governador Raimundo Arthur de Vasconcelos, 1579a, Marquês de Paranaguá, Teresina, Piauí, Brasil. CEP: 64000-450. walbrenda@hotmail.com

Recebido em 27/10/2019. Aceito para publicação em 19/11/2019

RESUMO

A Doença de Alzheimer constitui em uma demência neurodegenerativa associada ao envelhecimento. Dessa forma os idosos com demência são mais susceptíveis à polifarmácia, e consequentemente a interações medicamentosas. O objetivo do trabalho foi avaliar as interações medicamentosas com a terapia de pacientes com Alzheimer. Foi realizado o delineamento transversal analítico, desenvolvido na Farmácia de Medicamentos Especializados, localizada na cidade de Teresina, no período de maio a agosto de 2017, através de 305 representantes ou cuidadores dos pacientes. Os dados foram analisados por meio do software IBM® SPSS® e foram calculadas estatísticas uni e bivariadas. A prevalência global de interações medicamentosas foi alta (51,1%), sendo identificadas principalmente nos pacientes em uso de rivastigmina (58,6%), seguido da galantamina (50,9%) e donepezila (49,0%). Dentre as possíveis interações medicamentosas encontradas com o uso de medicamentos anticolinérgicos e outros medicamentos encontram-se o risco aumentado de prolongamento do intervalo QT; bradicardia aditiva; limiar de ataque reduzido, dentre outros. Os dados apresentados evidenciam e reforçam a necessidade de um acompanhamento do farmacêutico e de outros profissionais da saúde aos pacientes ambulatoriais com doença de Alzheimer e seus cuidadores, uma vez que o uso de variados medicamentos pode ocasionar possíveis interações medicamentosas, ocasionando um desfecho farmacológico não desejado.

PALAVRAS-CHAVE: Idosos, polifarmácia, Doença de Alzheimer, interações medicamentosas.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative dementia associated with aging. Thus, the elderly with dementia are more susceptible to polypharmacy, and consequently to drug interactions. The aim of this study was to evaluate drug interactions with therapy in Alzheimer's patients. Analytical cross-sectional design was carried out, developed at the Pharmacy of Specialized Medicines, located in the city of

Teresina, from May to August 2017, through 305 representatives or caregivers of patients. Data were analyzed using IBM® SPSS® software and univariate and bivariate statistics were calculated. The overall prevalence of drug interactions was high (51.1%), being identified mainly in patients using rivastigmine (58.6%), followed by galantamine (50.9%) and donepezil (49.0%). Possible drug interactions found with the use of anticholinesterase drugs and other medications include the increased risk of QT prolongation; additive bradycardia; reduced attack threshold, among others. The data presented highlight and reinforce the need for pharmacists and other health professionals to monitor outpatient Alzheimer's disease patients and their caregivers, since the use of various medications may cause possible drug interactions, leading to an undesirable pharmacological outcome.

KEYWORDS: Seniors, Polypharmacy, alzheimer's disease, drug interactions.

1. INTRODUÇÃO

Dentre as várias comorbidades que afetam a população idosa encontra-se a Doença de Alzheimer (DA), que constitui em uma demência neurodegenerativa associada ao envelhecimento, clinicamente caracterizada por meio do estabelecimento de déficits cognitivos e o comprometimento da memória recente^{1,2}.

Em pacientes geriátricos, o uso de medicamentos leva com frequência ao surgimento de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), dentre eles citam-se as interações medicamentosas, que exigem estratégias de prevenção da morbimortalidade relacionada a esses produtos³.

As interações medicamentosas têm sido um importante objeto de investigação, uma vez que o aumento das doenças crônico-degenerativas em pacientes idosos, implica no aumento do consumo de medicamentos, consequentemente associado à polifarmácia e a iatrogenia. Os idosos com demência são mais susceptíveis à polifarmácia devido à idade

avançada, presença de outras condições patológicas, dependência funcional e fragilidade^{4,5}.

Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar as interações medicamentosas na terapia de pacientes com doença de Alzheimer.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento do estudo

O estudo em questão trata de um delineamento transversal analítico.

Local e período do estudo

O estudo foi realizado na cidade de Teresina-PI e os participantes foram cuidadores ou representantes de pacientes com doença de Alzheimer, cadastrados na Farmácia de Medicamentos Especializados do estado do Piauí. A realização do estudo foi no período de maio a agosto de 2017.

População e amostra

A população do estudo compreendeu 1.455 usuários. A amostragem foi não probabilística, do tipo por conveniência, e incluiu os representantes ou cuidadores dos pacientes que compareceram ao serviço da Farmácia de Medicamentos Especializados para recebimento de medicamentos durante o período da coleta de dados.

Compuseram a amostra 305 pacientes que atenderam os seguintes critérios de inclusão: ter diagnóstico de Doença de Alzheimer, seguir os critérios dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do SUS; estar cadastrado na Farmácia de medicamentos Especializados há pelo menos 3 meses e possuir um representante legal ou cuidador que conheça da história clínica e rotina diária do paciente. Foram critérios de exclusão: não atender aos critérios do Protocolo Clínico para o recebimento do medicamento pela farmácia; possuir representante responsável pelo recebimento do medicamento que desconheça a história clínica e a rotina diária do paciente com Doença de Alzheimer; representante não aceitar participar da pesquisa ou paciente possuir menos de 3 meses de cadastro na farmácia.

Instrumento de coleta de dados

Para análise das interações medicamentosas entre os fármacos anticolinesterásicos utilizados para doença de Alzheimer (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) e demais medicamentos do paciente, utilizou-se o software *Micromedex® Healthcare Series*, com base na classificação *Anatomic Therapeutic Chemical Code* (ATC).

Procedimentos para análise dos dados

Os dados do estudo foram inseridos em bancos de dados, com dupla entrada em planilha do *Microsoft Excel®*, em seguida foram processados no *software IBM® SPSS®*, versão 21.0, e foram calculadas estatísticas descritivas, como médias, desvio padrão, mínimos e máximos para as variáveis quantitativas; e frequências, para as qualitativas.

Aspectos éticos e legais

O referido trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí e atendeu às normatizações da resolução 466/2012 do CNS, que trata da pesquisa com seres humanos. E foi aprovada com o seguinte CAAE: 60238016.0.0000.5214.

Todos os participantes do estudo que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias.

3. RESULTADOS

A prevalência global de interações medicamentosas foi de 156 (51,1%). A maior proporção de presença de interações foi identificada em pacientes com Alzheimer em uso de rivastigmina 34 (58,6%), dentre 58 (100,0%) pacientes. Em seguida, para os que utilizavam galantamina 27 (50,9%), dentre os 53 (100,0%) pacientes em tratamento com este medicamento. A donepezila apresentou interação medicamentosa em 95 (49,0%) pacientes dentre os 194 (100,0%) que estavam em tratamento (figura 1).

Medicamentos que atuam no sistema nervoso foram os que apresentaram maior prevalência de interação medicamentosa com a medicação para Alzheimer 134 (43,9%), compreendendo, em média, 1,8 ($\pm 1,0$) medicamentos em uso por paciente, com máximo de 6,0. Interações foram identificadas, também, com medicamentos do aparelho cardiovascular 18 (5,9%), sendo utilizada uma média de 1,9 ($\pm 0,9$) desses medicamentos por paciente; aparelho genito-urinário e hormonas sexuais 5 (1,6%), aparelho digestivo e metabolismo 2 (0,7%), aparelho respiratório 2 (0,7%), antinfeciosos gerais para uso sistêmico 1 (0,3%), sistema musculoesquelético 1 (0,3%) e vários 1 (0,3%) (tabela 1).

As interações com medicamentos que atuam no sistema nervoso foram classificadas principalmente como graves 131 (42,9%), apresentando 2 (0,7%) moderadas, 1 (0,3%) contraindicada e 1 (0,3%) leve. Foram graves, em sua totalidade, as interações com medicamentos do aparelho cardiovascular 18 (5,9%), aparelho genito-urinário e hormonas sexuais 5 (1,6%), aparelho digestivo e metabolismo 3 (1%), aparelho respiratório 2 (0,7%) e sistema musculoesquelético 1 (0,3%). As demais foram classificadas como contraindicadas: antinfeciosos gerais para uso sistêmico 1 (0,3%), sistema nervoso 1 (0,3%) e vários 1 (0,3%) (tabela 2).

Dentre as possíveis interações medicamentosas encontradas com o uso de medicamentos anticolinesterásicos e outros medicamentos encontram-se o risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos; bradicardia aditiva ocasionada pelo uso simultâneo de betabloqueadores com rivastigmina; limiar de ataque reduzido com o uso de donepezila com agentes redutores de convulsão; aumento dos riscos de convulsão causado pela interferência nos efeitos colinérgicos de donepezila, dentre outros (tabela 3).

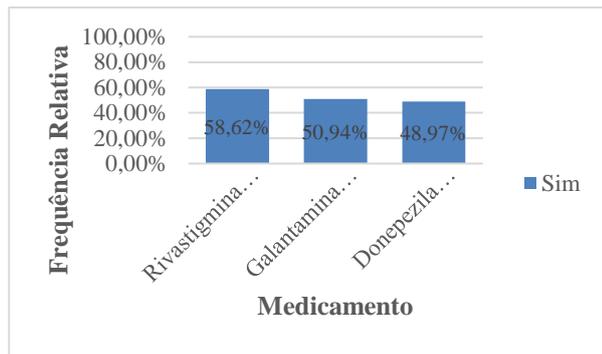


Figura 1. Distribuição das possíveis interações medicamentosas presentes na terapia dos pacientes com doença de Alzheimer (n=305) conforme medicações utilizadas e analisadas pelo software Micromedex. **Fonte:** Teresina, PI, Brasil, 2017.

Tabela 1. Medicamentos prescritos conforme classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* e presença de interação com o tratamento dos pacientes com doença de Alzheimer (n=305).

| <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i> | Número de medicamentos | | | | Presença de interação | |
|---|------------------------|-----|-----|-----|-----------------------|------|
| | M | DP | Mín | Máx | n | % |
| Aparelho digestivo e metabolismo | 1,5 | 0,7 | 1,0 | 4,0 | 2 | 0,7 |
| Sangue e órgãos hematopoiéticos | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | - | - |
| Aparelho cardiovascular | 1,9 | 0,9 | 1,0 | 5,0 | 18 | 5,9 |
| Medicamentos dermatológicos | 4,0 | 0,0 | 4,0 | 4,0 | - | - |
| Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | 5 | 1,6 |
| Preparações hormonais sistêmicas | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | - | - |
| Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico | 1,3 | 0,5 | 1,0 | 2,0 | 1 | 0,3 |
| Agentes antineoplásicos e imunomoduladores | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | - | - |
| Sistema músculo-esquelético | 1,2 | 0,5 | 1,0 | 3,0 | 1 | 0,3 |
| Sistema nervosa | 1,8 | 1,0 | 1,0 | 6,0 | 134 | 43,9 |
| Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | - | - |
| Aparelho respiratório | 1,4 | 0,8 | 1,0 | 3,0 | 2 | 0,7 |
| Órgãos dos sentidos | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | - | - |
| Vários | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | 1 | 0,3 |
| Total | | | | | 156 | 51,1 |

Legenda: M: média; DP: desvio padrão. **Fonte:** Teresina, PI, Brasil, 2017.

Tabela 2. Gravidade das interações medicamentosas conforme classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* e saída do Micromedex® para os pacientes com doença de Alzheimer (n=305).

| <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i> | CI | | G | | M | | L | |
|---|-----|-----|-------|------|-----|-----|-----|-----|
| | N | % | n | % | n | % | n | % |
| Aparelho digestivo e metabolismo | - | - | 3,0 | 1,0 | - | - | - | - |
| Aparelho cardiovascular | - | - | 18,0 | 5,9 | - | - | - | - |
| Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais | - | - | 5,0 | 1,6 | - | - | - | - |
| Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico | 1,0 | 0,3 | - | - | - | - | - | - |
| Sistema músculo-esquelético | - | - | 1 | 0,3 | - | - | - | - |
| Sistema nervosa | 1,0 | 0,3 | 131,0 | 42,9 | 2,0 | 0,7 | 1,0 | 0,3 |
| Aparelho respiratório | - | - | 2,0 | 0,7 | - | - | - | - |
| Vários | 1 | 0,3 | - | - | - | - | - | - |

Legenda: CI: contraindicada; G: grave; M: moderada; L: leve. **Fonte:** Teresina, PI, Brasil, 2017.

Tabela 3. Efeitos das possíveis interações medicamentosas conforme classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* e saída do Micromedex® para os pacientes com doença de Alzheimer (n=305).

| ATC | Efeito | n | % |
|---|--|-----|------|
| Aparelho digestivo e metabolismo | Uso de donepezila com agentes redutores de convulsão resultam em limiar de ataque reduzido; | 1 | 0,3 |
| | Uso simultâneo de betabloqueadores com rivastigmina podem resultar em bradicardia aditiva; | 1 | 0,3 |
| Aparelho cardiovascular | Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos; | 7 | 2,3 |
| | Uso simultâneo de betabloqueadores com rivastigmina podem resultar em bradicardia aditiva; | 11 | 3,6 |
| | Aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise com o uso de anticolinesterásicos; | 1 | 0,3 |
| Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais | Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos; | 3 | 1,0 |
| | Interferência nos efeitos colinérgicos de donepezila aumenta riscos de convulsão; | 2 | 0,7 |
| Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico | Aumento da exposição de medicamentos anticolinesterásicos | 1 | 0,3 |
| | Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos | 1 | 0,3 |
| Sistema músculo-esquelético | Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos; | 1 | 0,3 |
| | Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos; | 124 | 50,0 |
| Sistema nervosa | Uso de donepezila com agentes redutores de convulsão resultam em limiar de ataque reduzido; | 9 | 2,9 |
| | Interferência nos efeitos colinérgicos de donepezila aumenta riscos de convulsão; | 1 | 0,3 |
| Aparelho respiratório | Aumento da concentração plasmática de anticolinesterásicos; | 1 | 0,3 |
| | Aumento da exposição de medicamentos anticolinesterásicos; | 5 | 1,6 |
| Vários | Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos; | 2 | 0,7 |
| | Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos; | 1 | 0,3 |
| | Aumento da exposição de medicamentos anticolinesterásicos. | 1 | 0,3 |

Legenda: ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Code*. **Fonte:** Teresina, PI, Brasil, 2017.

4. DISCUSSÃO

A prevalência global de interações medicamentosas (Figura 1) foi alta (51,1%), sendo identificadas principalmente em pacientes com Alzheimer em uso de rivastigmina (58,6%), seguido da galantamina (50,9%) e donepezila (49,0%), que foram, também, elevadas. Vale ressaltar que um maior percentual encontrado de possíveis interações medicamentosas pode estar relacionado, dentre outros fatores, com a maiores registros e documentações em farmacovigilância ao longo dos anos.

Em contrapondo com os resultados encontrados nesse estudo estão os achados publicados por Lee (2004)⁶, em que segundo suas evidências é menos provável que a rivastigmina tenha interações farmacocinéticas com outros medicamentos, uma vez que não sofre metabolismo hepático. Outro estudioso, Grossberg et al. (2000)⁷ relatou que a rivastigmina não levou a eventos adversos aumentados quando administrados concomitantemente com 22 diferentes

classes de medicamentos, incluindo antiinflamatórios antidiabéticos, cardiovasculares, gastrointestinais e não esteróides em pacientes com Alzheimer participantes de um estudo prospectivo.

As interações medicamentosas com medicamentos anticolinesterásicos podem ter consequências potencialmente fatais, especialmente em indivíduos idosos frágeis. De fato, os idosos são particularmente com um risco aumentado de reações adversas a medicamentos, considerando a comorbidade e a consequente politerapia, bem como as mudanças relacionadas com a idade de farmacocinética e farmacodinâmica de muitas drogas e, em alguns casos, a baixa conformidade por comprometimento cognitivo ou alteração de comportamento⁸.

As interações com a terapia utilizada para a DA (Tabela 1) foram verificadas, principalmente, com medicamentos que atuam no sistema nervoso, em geral utilizado para tratamento da depressão e de distúrbios comportamentais, sendo de frequência bastante elevada (43,9%) e classificada como graves, em sua maioria; seguido das interações envolvidas com medicamentos que atuam no aparelho cardiovascular, aparelho genito-urinário e hormônios sexuais.

Geralmente, os pacientes com DA com doença de leve a grave são tratados por potenciadores cognitivos como inibidores da acetilcolinesterase (AChE) e além disso, os pacientes com AD com sintomas comportamentais precisam de tratamentos específicos, como psicoterapia e, quando os sintomas não são controlados, farmacoterapia.

O principal efeito das interações verificado (Tabela 3) nesse estudo foi o risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos (54,9%), especialmente para medicamentos do sistema nervoso. Isso comprova e corrobora com outros estudos que associa o uso de antipsicóticos com alterações na função cardíaca de pacientes com DA que são tratados com anticolinesterásicos concomitantemente com antipsicóticos, utilizados para controle e tratamento da depressão ou de distúrbios comportamentais associados com a demência.

Esses achados devem ser interpretados considerando que os fármacos antipsicóticos podem apresentar um efeito direto no desenvolvimento de eventos cardiovasculares como como prolongamento QT, que poderia ser piorado pelas interações medicamentosas. Em particular, o prolongamento do intervalo QTc é relatado para uma série de antipsicóticos antigos e novos, tais como haloperidol, levomepromazina, melperona, pimozida, quetiapina, sertindole, tioridazina ou ziprasidona. Quando um medicamento antipsicótico que afeta o prolongamento de QTc é combinado com outro medicamento de alongamento QTc ou drogas que diminuem a frequência cardíaca (AChEIs), o uso concomitante pode ter efeitos aditivos ou mesmo potenciadores⁹.

O efeito anticolinérgico é uma característica de vários fármacos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores e medicamentos

para a incontinência urinária que frequentemente são prescritos para pacientes com Alzheimer⁸.

Dessa forma, considerando que os fármacos anticolinérgicos podem piorar o comprometimento cognitivo, eles devem ser administrados com precaução em pacientes idosos, especialmente em pacientes com DA em uso de anticolinesterásicos, considerando o antagonismo farmacológico existente entre eles.

A maioria das reações adversas cardiovasculares para AChEIs pode estar relacionada à estimulação do sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso parassimpático pode afetar o coração e a função cerebral, e seu efeito no coração é mais complicado do que o geralmente pensado. Arritmia e síncope foram relatadas com o uso de IACHÉ¹⁰. A inibição da colinesterase por IACHÉ retarda a degradação da acetilcolina e potência o efeito cardio-inibitório. Além disso, os AChEIs aumentam a pressão arterial através dos subtipos M1 e M2 centrais dos receptores muscarínicos¹¹.

O segundo efeito mais presente correspondeu à utilização simultânea de betabloqueadores com rivastigmina que pode resultar em bradicardia aditiva (3,9%) – efeito vagotônico relacionado com a diminuição da frequência cardíaca, especialmente para medicamentos do aparelho cardiovascular.

O uso de donepezila com agentes redutores de convulsão resultando em limiar de ataque reduzido foi o terceiro efeito mais frequente (3,2%) nas interações, também mais prevalente em medicamentos do sistema nervoso. Dessa forma, o uso de donepezila associado com antiepiléticos diminui o limiar de ataque reduzido, aumentando a possibilidade de se desenvolver uma crise epilética.

O paciente idoso em uso de antiepiléticos torna-se mais frágil do que outros pacientes de outras faixas etárias e pode estar mais em risco devido a reações adversas dos antiepiléticos, mesmo em doses padrão, devido à eliminação dessas drogas, a redução fisiológica na taxa de metabolismo do fármaco e ao próprio limiar reduzido de convulsões, que são eventos prováveis de acontecer no paciente susceptível à interações medicamentosas, relacionada muitas vezes pela polifarmácia. Neste conjunto, o uso da polifarmácia é especialmente um problema porque aumenta o risco de interações medicamentosas e até mesmo as mortes relacionadas com droga¹².

5. CONCLUSÃO

Sabe-se, portanto, que o uso concomitante de drogas anticolinesterásicas com outras drogas pode ter efeitos clínicos variáveis, tornando a prescrição adequada dessas drogas muito desafiadora. Partindo desse contexto, é necessária uma maneira simples e coerente de apresentar evidências sobre informações complexas acerca de interação de drogas de fontes heterogêneas para clínicos para que os volumosos dados disponíveis tenham um impacto na prática clínica relacionada ao paciente idoso com DA.

Dessa forma, os dados obtidos nesta pesquisa

servirão de base para evidenciar e reforçar a necessidade de acompanhamento farmacêutico e de outros profissionais da saúde aos pacientes ambulatoriais com doença de Alzheimer e seus cuidadores, para o fornecimento de orientações específicas sobre os medicamentos prescritos e o tratamento, bem como também a conscientização do profissional médico da possibilidade de ocorrência de efeitos, reações adversas e interações medicamentosas indesejadas no idoso que apresenta diversas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao envelhecimento, que poderão influenciar no desfecho farmacológico final desse paciente.

6. AGRADECIMENTOS ou FINANCIAMENTO

Um agradecimento especial à instituição Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica do Piauí- DUAF e a Universidade Federal do Piauí – UFPI por contribuir para o aprendizado e evolução profissional dos seus alunos.

REFERÊNCIAS

- [1] Souza ND, Silva CRD, Silva VBD. Revista Estudos. Goiânia. 2014; 41(4):755-766.
- [2] Cruz MN, Hamdan AC. O Impacto da Doença de Alzheimer no Cuidador. Psicologia em Estudo. 2008; 13(2):223-229.
- [3] Correr CJ, Pontarolo R, Ferreira LC, Baptista SAM. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2007; 43(1).
- [4] Lyra JDP, Do Amaral RT, Veiga EV, Cárnio EC, Nogueira MS, Pelá IR. A farmacoterapia no idoso: revisão sobre a abordagem multiprofissional no controle da hipertensão arterial sistêmica. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2006; 14(3):14-19.
- [5] Locatelli J. Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados. Einstein (São Paulo). 2007; 5(4):343-346.
- [6] Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. BMJ. 2004; 329(7457):75.
- [7] Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. 2000; 15(3):242-247.
- [8] Pasqualetti G, Tognini S, Calsolaro V, Polini A, Monzani F. Potential drug–drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. Clin Interv Aging. 2015; 10(1):1457–1466.
- [9] Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(1):16–23.
- [10] Masuda Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer’s disease – from basic research to bedside. Curr Alzheimer Res. 2004; 1(4):315–321.
- [11] Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montrastruc JL. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug

formularies (Vidal, British National Formulary) Drug Saf. 2007; 30(11):1063–1071.

- [12] Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern. Epilepsia. 2013; 54(1):11-27.