

# Acompanhamento Farmacoterapêutico e suas Implicações na terapia da Doença de Alzheimer

Chistiane Mendes Feitosa  
Karícia Lima de Freitas Bonfim  
(Organizadoras)



**Atena**  
Editora  
Ano 2020

  
**FAPEPI**  
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA  
DO ESTADO DO PIAUÍ

# Acompanhamento Farmacoterapêutico e suas Implicações na terapia da Doença de Alzheimer

Chistiane Mendes Feitosa  
Karícia Lima de Freitas Bonfim  
(Organizadoras)



**Atena**  
Editora  
Ano 2020

  
**FAPEPI**  
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA  
DO ESTADO DO PIAUÍ

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação:** Karine de Lima

**Edição de Arte:** Lorena Prestes

**Revisão:** Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná

Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Msc. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Msc. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Msc. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª Msc. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
 Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
 Prof. Msc. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
 Prof. Msc. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
 Prof. Msc. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
 Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
 Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Prof. Msc. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof. Msc. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual de Maringá  
 Prof. Msc. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
 Prof<sup>a</sup> Msc. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
 (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

A185 Acompanhamento farmacoterapêutico e suas implicações na terapia da doença de Alzheimer [recurso eletrônico] / Organizadoras Chistiane Mendes Feitosa, Karícia Lima de Freitas Bonfim. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF  
 Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.  
 Modo de acesso: World Wide Web.  
 Inclui bibliografia  
 ISBN 978-65-81740-36-8  
 DOI 10.22533/at.ed.368200602

1. Alzheimer, Doença de – Pacientes – Cuidado e tratamento.  
 2. Farmácia – Pesquisa – Brasil. I. Feitosa, Chistiane Mendes.  
 II. Bonfim, Karícia Lima de Freitas.

CDD 616.831

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

Atena Editora  
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
 contato@atenaeditora.com.br

## **AGRADECIMENTOS**

Gratidão eterna ao meu Deus que me guiou desde os primeiros passos e por ter me mostrado a cada dia qual a minha verdadeira missão nesse mundo. Aos meus pais, Nerivan e Nildemar pelo apoio e amor incondicional conduzidos desde a minha geração até os dias de hoje. À minha insubstituível madrinha Luiza, à qual eu tenho imenso apreço, carinho e admiração, obrigada por todo suporte emocional que sempre me deu e por tudo que já fez por mim desde a minha chegada a Teresina.

Aos meus companheiros de trabalho, que tanto contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional: Jean, Wisllan, Wanda e Maurício e a todos os meus adoráveis estagiários que me ajudaram e foram parceiros durante a realização desse trabalho.

Me. Karícia Lima de Freitas Bonfim

Agradeço á Deus e a minha família, Meus pais, Alice e Barbosa, minhas irmãs Diane e Liane, Meus filhos Marion Alice e Italo Benjamim, por ter realizado este trabalho. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e a Fundação de Apoio a pesquisa do Piauí (FAPEPI) pelo fundamental apoio.

Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa

## APRESENTAÇÃO

Nos últimos anos vem sendo concedida importante atenção ao envelhecimento e ao aumento da expectativa de vida da população, no âmbito das políticas públicas de saúde. O envelhecimento constitui-se de um processo biológico e progressivo que se caracteriza por modificações morfológicas, funcionais e bioquímicas e que causam alteração no processamento de fármacos, como as transformações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. 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.

Define-se adesão ao tratamento (ADT) como o grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa em relação às orientações do médico ou de outro profissional de saúde, requerendo uma relação colaborativa entre as partes. A ADT prescrito é essencial para o sucesso terapêutico das pessoas idosas e componente importante da atenção à saúde, visto que a não adesão aos medicamentos prescritos aumenta a probabilidade de fracasso terapêutico e de complicações desnecessárias, isto conduz a um maior gasto pelo sistema de saúde devido ao número de consultas e de internações hospitalares, como também eleva a prevalência de incapacidade e morte prematura. O baixo grau de adesão pode afetar negativamente a evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida, constituindo-se um problema de saúde pública relevante e que merece ser estudado com maior profundidade. 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 morbi-mortalidade relacionada a esses produtos). Diante do exposto, entende-se que pacientes com DA possuem vários fatores de risco, dentre eles a alteração da memória, da funcionalidade, dentre outros, que influenciam e comprometem, conseqüentemente, a adesão medicamentosa.

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, conseqüentemente associado à polifarmácia e a iatrogenia. Os idosos com demência, todavia, estão mais susceptíveis à polifarmácia devido à idade avançada, presença de outras condições patológicas, dependência funcional e fragilidade. O perfil farmacológico do tratamento das síndromes demenciais é responsável pela maior susceptibilidade às interações medicamentosas, uma vez que esse pode afetar sensivelmente tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica da maioria dos fármacos, comprometendo a duração da atividade farmacológica, ou ainda aumentando a toxicidade medicamentosa e o risco de reações adversas. Portanto, é de grande importância avaliar e divulgar a adesão e as interações medicamentosas com as medicações utilizadas na terapia de pacientes

com DA.

Esta obra aborda a fisiopatologia da doença de Alzheimer, seus avanços e a importância da adesão e as interações medicamentosas durante seu tratamento, bem como a Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de saúde. Esta obra é direcionada a profissionais da saúde, leigos e estudantes de graduação e pós graduação.

Chistiane Mendes Feitosa  
Karícia Lima de Freitas Bonfim  
(Organizadoras)

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Karicia Lima de Freitas Bonfim	
Ronaldo dos Santos Sousa Junior	
Mahendra Kumar Rai	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3682006021</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>15</b>
FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Denise Barbosa Santos	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3682006022</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>27</b>
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E NOVOS AVANÇOS TERAPÊUTICOS	
Chistiane Mendes Feitosa	
Ronaldo dos Santos Sousa Junior	
Valéria Lima Silva	
Mahendra Kumar Rai	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3682006023</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>46</b>
ADESÃO MEDICAMENTOSA DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER	
Karicia Lima de Freitas Bonfim	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
Chistiane Mendes Feitosa	
Ana Clara Duarte dos Santos	
Dandara Lima Fernandes	
Raimunda Aline Maciel Feitosa da Silva	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3682006024</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>60</b>
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Karícia Lima de Freitas Bonfim	
Pablo Ricardo Barbosa Ferreira	
Antônia Laís Vieira Moura	
Kellyane Soares Sousa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3682006025</b>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>89</b>
PLANTAS MEDICINAIS PERSPECTIVAS DE USOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Layana Karine Farias Lima	
Mahendra Kumar Rai	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3682006026</b>	

**CAPÍTULO 7 ..... 97**

ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Karícia Lima de Freitas Bonfim  
Chistiane Mendes Feitosa  
Mayara Ladeira Coêlho  
Ronaldo dos Santos Sousa Junior  
Amanda Lorena Alencar de Castro  
Mayra Najara Alves Veloso  
Renato Santana Vieira da Silva

**DOI 10.22533/at.ed.3682006027**

**SOBRE AS ORGANIZADORAS..... 110**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 111**

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

### **Chistiane Mendes Feitosa**

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Química, Pós graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, Piauí

### **Karícia Lima de Freitas Bonfim**

Universidade Federal do Piauí, Pós graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, Piauí

### **Pablo Ricardo Barbosa Ferreira**

Universidade Federal do Piauí-UFPI

### **Antônia Laís Vieira Moura**

Faculdade Integral Diferencial-FACID

### **Kellyane Soares Sousa**

Faculdade Integral Diferencial-FACID

**RESUMO:** As interações medicamentosas (IM) são definidas como alterações no efeito terapêutico de um medicamento pela administração concomitante de outro medicamento. As IM podem ter consequências potencialmente fatais, especialmente em indivíduos idosos frágeis. No estudo realizado em Teresina-Piauí com idosos portadores da doença de Alzheimer, utilizou-se o software Micromedex® Healthcare Series, com base na classificação Anatomic Therapeutic Chemical Code (ATC). Fez-se análise das interações medicamentosas entre os fármacos anticolinesterásicos utilizados para doença de Alzheimer (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) e demais medicamentos

dos pacientes. Neste estudo os resultados demonstraram a prevalência geral de reações adversas à terapia medicamentosa para doença de Alzheimer foi de 18,0%, distribuída entre reações à Rivastigmina (4,6%), Galantamina (4,9%) e Donepezila (8,5%). Os estudos com as IM são de grande importância visto que estas podem potencializar o efeito terapêutico, reduzir a eficácia do medicamento, induzir reações adversas, ou mesmo não provocar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** interações medicamentosas, anatomic therapeutic chemical, drogas anticolinesterásicas.

### DRUG INTERACTIONS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

**ABSTRACT:** Drug interactions (DI) are defined as changes in the therapeutic effect of one drug by concomitant administration of another drug. DI can have potentially fatal consequences, especially in frail elderly individuals. In the study conducted in Teresina, Piauí state with elderly patients for Alzheimer's disease, the Micromedex® Healthcare Series software, based on the Anatomic Therapeutic Chemical Code (TCC) classification, was used. Drug interactions between anticholinesterase drugs used for Alzheimer's disease (Donepezil,

Rivastigmine and Galantamine) and other patient medications were analyzed. In this study, the results showed the overall prevalence of adverse reactions to drug therapy for Alzheimer's was 18.0. %, distributed between reactions to Rivastigmine (4.6%), Galantamine (4.9%) and Donepezil (8.5%). Studies with MI are of great importance as they may enhance the therapeutic effect, reduce the efficacy of the drug, induce adverse reactions, or even cause no change in the desired effect of the drug.

**KEYWORDS:** Drug interactions, therapeutic chemical code, anticholinesterase drugs

## 1 | INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas (IM) são definidas como alterações no efeito terapêutico de um medicamento pela administração concomitante de outro medicamento. Ocorrem, também, pela presença de alimento, bebida ou agentes químicos ambientais. Elas podem modificar muitos processos no corpo e potencializarem ou diminuir o efeito dos fármacos envolvidos, além de causar reações adversas, baixa adesão à medicação e até a morte (GAGNE; MAIO; RABINOWITZ, 2008; PIRMOHAMED, 2010; SILVA, 2013). As interações medicamentosas têm sido um importante objeto de investigação, uma vez que o aumento das doenças crônico-degenerativas em pacientes idosos implica aumento do consumo de medicamentos, havendo por consequência a polifarmácia e a iatrogenia. Os idosos com demência, todavia, estão mais susceptíveis à polifarmácia devido à idade avançada, presença de outras condições patológicas, dependência funcional e fragilidade (PINHEIRO et al., 2013).

Desse modo, as IM envolvem o desfecho farmacológico ou resposta clínica decorrente dos efeitos e/ou da toxicidade de um medicamento que é modificado pela ação de outro, administrado de forma concomitante ou antecipadamente ao primeiro. A gravidade e a consequência das IM estão associadas a variáveis como comorbidades clínicas, quantidade e características dos fármacos (CUENTRO et al., 2014; LEÃO; MOURA; MEDEIROS, 2014; SECOLI, 2010).

As IM, por sua vez, podem resultar em um tipo de reação adversa do medicamento e são consideradas como um problema de saúde pública relevante, que causam um grande número de internações hospitalares na população idosa, podendo ser atribuído erroneamente à história patológica natural (FOKTER; MOZINA; BRVAR, 2010; RANG; DALE, 2011).

As IM podem ter consequências potencialmente fatais, especialmente em indivíduos idosos frágeis (MALLET, SPINEWINE, HUANG et al., 2007). De fato, os idosos são considerados um risco aumentado de reações adversas a medicamentos considerando a comorbidade e a consequente politerapia, bem como as mudanças que se relacionam com a idade, farmacocinética e farmacodinâmica de muitas drogas e, em alguns casos, a baixa adesão por deficiência cognitiva ou alteração do comportamento, envolvendo problemas psicológicos (HANLOW et al., 2003; GURWITZ et al., 2003)

As interações medicamentosas são baseadas na sua gravidade, possuem um

tempo de início e caracterizam-se por mecanismos diferentes, levando em consideração uma documentação científica. Exemplo:

## 2 | DOCUMENTAÇÃO

Gravidade		Mecanismo	Tempo de início
Contraindicadas	Excelente	Farmacocinético	Imediato
Graves	Boa	Farmacodinâmico	Tardio
Moderadas	Falha	Misto	Desconhecido
Leves		Desconhecido	

- **ADESÃO MEDICAMENTOSA: TESTE DE MORISKY-GREEN**, nas perguntas acerca da terapia.
  - a. Alguma vez, você esqueceu de tomar seu remédio?
  - b. Você às vezes se descuida de tomar seu medicamento?
  - c. Quando você se sente bem alguma vez deixa de tomar seu remédio?
  - d. Quando você se sente mal com o remédio, às vezes você deixa de tomá-lo
- **ADESÃO MEDICAMENTOSA: BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE-BMQ**: Perguntas quanto ao Regime, Crenças e Recordação do uso do medicamento.

O uso de regimes com adição de vários medicamentos entre a população geriátrica aumentou potencialmente ao longo dos últimos anos, embora os benefícios dos medicamentos sejam sempre acompanhados de danos potenciais, por exemplo, reação adversa devido à interação medicamentosa, mesmo quando prescrito em doses recomendadas (MALLET, SPINEWINE, HUANG et al., 2007; HANLON et al., 2003).

Nesse contexto os idosos com demência estão mais susceptíveis à polifarmácia devido à idade avançada, e tendo em vista que são afetados por outras doenças relacionadas à idade, como hipertensão sistêmica, doença cardíaca, dislipidemia, diabetes, artrite, insuficiência renal, alteração endócrina, neoplasia, etc. e, conseqüentemente, recebem vários medicamentos, constituindo assim uma polifarmácia (HEUN et al., 2013).

No cuidado à saúde, o processo de utilização de medicamentos merece destaque importante por seus altos custos e, conseqüente, aumento dos riscos associados. A polifarmácia aliada às alterações físicas, fisiológicas, bioquímicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, comuns do processo de envelhecimento, tornam

os idosos um grupo vulnerável aos efeitos negativos dos medicamentos (BALDONI, A. O; PEREIRA, L.R.L; 2011; OLIVEIRA; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2014).

O perfil farmacológico do tratamento das síndromes demenciais é responsável pela maior susceptibilidade às IM, uma vez que esse pode afetar sensivelmente tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica da maioria dos fármacos, comprometendo a duração da atividade farmacológica, ou ainda aumentando a toxicidade medicamentosa e o risco de reações adversas (PINHEIRO et al., 2013).

Por uma variedade de razões, como aumento da sensibilidade a certos efeitos adversos, dificuldade potencial de aderir a um regime, capacidade reduzida de reconhecimento e um grande número de eventos adversos, o risco de reação adversa causada por IM pode ser menos favorável em pacientes com DA em comparação com aqueles sem manifestação de demência (SMALL et al., 1997).

Dessa forma o gerenciamento da demência é um desafio importante para profissionais de saúde e cuidadores. Em pacientes com cognição prejudicada, redução de adesão, polimerização e aumento da sensibilidade às drogas, por exemplo, com propriedades anticolinérgicas podem ser fatores de risco para reações adversas aos medicamentos em pacientes com doença de Alzheimer em uso de anticolinesterásicos (ChEI), como um dos exemplos cruciais de IM envolvendo a terapia de medicamentos para o tratamento de Alzheimer (SEELEY et al., 2012; HEUN et al., 2013).

### 3 | ESTUDO DE CASO

Em estudos realizados com foco “análise de interação medicamentosa”, Bonfim (2018), utilizou a análise “Interação medicamentosa – Micromedex”.

No estudo supracitado, 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). A classificação ATC é uma classificação internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, que consiste em classificar os fármacos em diferentes grupos e subgrupos (níveis), de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, podendo os subgrupos chegar até o quinto nível, que corresponde à substância ativa propriamente dita (CASTRO, 2000).

Os grupos principais da classificação ATC são: (A) aparelho digestivo e metabolismo, (B) sangue e órgãos hematopoiéticos, (C) aparelho cardiovascular, (D) medicamentos dermatológicos, (G) aparelho gênito-urinário e hormonas sexuais, (H) preparados hormonais sistêmicos, excluindo hormônios sexuais, (J) antinfeciosos gerais para uso sistêmico, (L) agentes antineoplásicos e imunomoduladores, (M) sistema músculo-esquelético, (N) sistema nervoso, (P) produtos antiparasitários, insecticidas e repelentes, (Q) uso veterinário, (R) aparelho respiratório e (S) órgãos

dos sentidos (OMS, 2017).

Ao final do estudo realizado por Bonfim (2018), foram verificadas a gravidade (contraindicada, grave, moderada ou leve) e o efeito da interação medicamentosa.

Os dados do estudo de Bonfim (2018) foram inseridos em bancos de dados, com dupla entrada em planilha do Microsoft Excel®, a fim de validar para identificação de possíveis erros de digitação. 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.

Para a análise inferencial, foram realizados o Teste Qui-Quadrado de *Pearson* e Teste Exato de Fisher. Para as associações significativas, foi calculada a Razão de Prevalência (RP) e seu respectivo intervalo de confiança (IC). Para a dicotomização de variáveis quantitativas, foi considerado o valor da mediana da distribuição de valores. Os percentuais da tabela de contingência\* foram calculados em relação ao total da amostra. O nível de significância adotado foi de 5%.

A **Tabela 1**, retrata o estudo realizado por Bonfim (2018) na cidade de Teresina com 305 portadores da doença de Alzheimer.

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 beta-bloqueadores 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 beta-bloqueadores 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
	Uso de donepezila com agentes redutores de convulsão resultam em limiar de ataque reduzido;	9	2,9
Sistema nervoso	Interferência nos efeitos colinérgicos de donepezila aumenta riscos de convulsão;	1	0,3
	Aumento da concentração plasmática de anticolinesterásicos;	1	0,3
	Aumento da exposição de medicamentos anticolinesterásicos;	5	1,6
Aparelho respiratório	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
Vários	Aumento da exposição de medicamentos anticolinesterásicos.	1	0,3

Legenda: ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

Tabela 1 - Efeitos das possíveis interações medicamentosas conforme classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* e saída do Micromedex® para os pacientes com doença de Alzheimer (n=305). Teresina, PI, Brasil, 2017

Neste estudo realizado por Bonfim (2018), a prevalência geral de reações adversas à terapia medicamentosa para o Alzheimer foi de 18,0%, distribuída entre reações à Rivastigmina (4,6%), Galantamina (4,9%) e Donepezila (8,5%).

Nos resultados encontrados no nosso estudo as reações adversas relatadas pelos cuidadores dos pacientes com doença de Alzheimer foram mais prevalentes na utilização dos medicamentos Donepezila (8,5%) e Galantamina (4,9%), em que algumas reações citadas eram coexistentes no uso dos dois medicamentos, tais como reações adversas inseridas em distúrbios do sistema nervoso, alterações gastrintestinais e alterações cardíacas.

Esses dados corroboram com as afirmações de Pereira e Marinho (2015), do Instituto de Psiquiatria do Rio de Janeiro, de que as reações adversas mais comuns aos anticolinesterásicos incluem náusea, vômito, tontura, diarreia, anorexia e perda de peso, que tendem a ser mais frequentes quando o paciente inicia a medicação ou passa para uma dosagem maior e desaparecem gradualmente com a manutenção do tratamento. Outros efeitos colaterais possíveis são bradicardia, síncope, insônia, pesadelos, agitação, fadiga e vertigem (PEREIRA, MARINHO, 2015).

Comparativamente a esses dados segundo informações registradas pela ANVISA (2017), o medicamento Galantamina poderá apresentar reações muito comuns como distúrbios gastrintestinais; incluindo náuseas e vômitos, sendo mais prováveis de ocorrer nas primeiras semanas de tratamento ou quando a dose é aumentada. Cita-se como reações comuns os distúrbios do metabolismo e da nutrição, como a diminuição do apetite; distúrbios do sistema nervoso, tais como vertigem, cefaleia, tonturas, dor de cabeça), tremor, insônia, agitação); distúrbios cardíacos: bradicardia (batimentos

cardíacos lentos) e distúrbios gastrintestinais: diarreia, dor abdominal, dor no abdômen superior, dispepsia (indigestão) e desconforto abdominal.

No que concerne ao medicamento Donepezila, a ANVISA (2017) preconiza que as reações adversas muito comuns encontradas geralmente são as alterações gastrintestinais (que ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), como náuseas e vômitos, diarreia, tontura e perda de apetite e alterações cardiovasculares (redução da frequência cardíaca – bradicardia e desmaios), dados que vão de encontro com os achados do nosso estudo.

Ainda na pesquisa realizada por Bonfim (2018) em estudo com 305 pacientes portadores da DA, a prevalência global de reações adversas ao tratamento para A DA foi de 55 (18,0%). As reações à Donepezila aconteceram em 26 (8,5%) pacientes, sendo relatados: tonturas 9 (3,0%), falta de apetite 6 (2,0%), vômitos 5 (1,6%), diarreia 4 (1,3%), fraqueza 3 (1,0%), agitação 2 (0,7%), náuseas 2 (0,7%), sonolência 2 (0,7%), insônia 1 (0,3%) e sudorese 1 (0,3%).

Dentre as reações adversas à Galantamina, com prevalência de 15 (4,9%), destacaram-se: vômitos 10 (3,3%), náuseas 5 (1,6%), falta de apetite 3 (1,0%), boca amarga 1 (0,3%), insônia 1 (0,3%), tontura 1 (0,3%), febre 1 (0,3%), surtos 1 (0,3%), perda de peso 1 (0,3%), diarreia 1 (0,3%) e convulsão 1 (0,3%).

Reações adversas à Rivastigmina foram identificadas em 14 (4,6%) pacientes, sendo mencionados: vômitos 6 (2,0%), tonturas 5 (1,6%), diarreia 3 (1,0%), náuseas 3 (1,0%), delírios 1 (0,3%) e falta de apetite 1 (0,3%) (gráfico 1).

A prevalência global de reações adversas ao tratamento para o Alzheimer foi de 55 (18,0%). As reações à Donepezila aconteceram em 26 (8,5%) pacientes, sendo relatados: tonturas 9 (3,0%), falta de apetite 6 (2,0%), vômitos 5 (1,6%), diarreia 4 (1,3%), fraqueza 3 (1,0%), agitação 2 (0,7%), náuseas 2 (0,7%), sonolência 2 (0,7%), insônia 1 (0,3%) e sudorese 1 (0,3%).

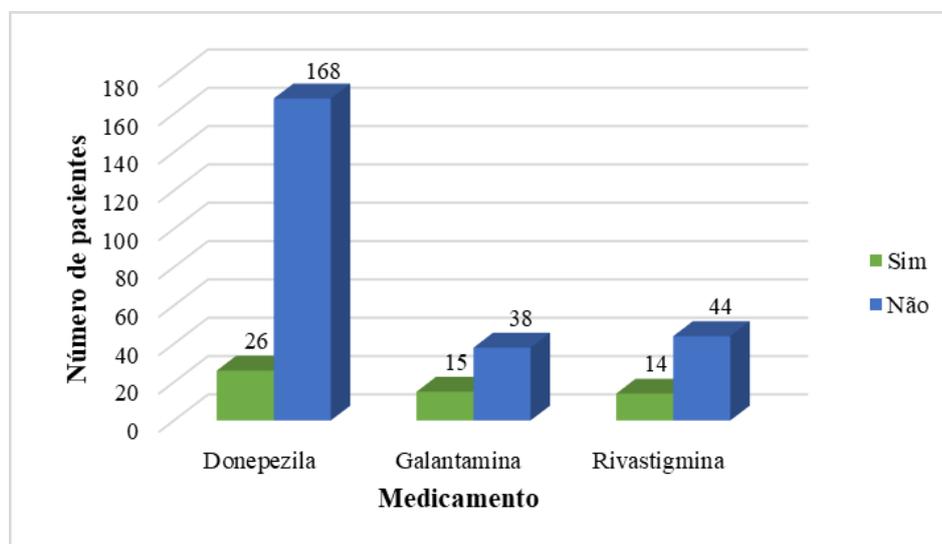


Gráfico 1 - Distribuição das reações adversas à medicação para o Alzheimer utilizada pelos pacientes (n=305). Teresina, PI, Brasil, 2017

## 4 | ENTENDENDO AS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES COM ALZHEIMER

Os idosos com síndromes demenciais estão expostos a protocolos de tratamento prolongados, os quais requerem uma terapia de múltiplos fármacos. A utilização de cinco ou mais medicamentos em associação se configura como um dos problemas de segurança relacionado ao uso de medicamentos, porque é responsável pelo aumento do risco e da gravidade das reações adversas a medicamentos e pode precipitar interação medicamentosa, causar toxicidade cumulativa, ocasionar erros de medicação, reduzir a adesão ao tratamento e elevar a morbi-mortalidade (SECOLI, 2010; PINHEIRO, CARVALHO e LUPPI, 2013) As interações medicamentosas são mais prováveis nos idosos porque tendem a usar vários medicamentos. Somado a isso, ter vários prescritores provavelmente aumenta o risco de interações medicamentosas. Esta sensibilidade aumentada aos efeitos de drogas é frequentemente exibida como reações adversas (RODRIGUES, de OLIVEIRA, 2016).

Considerando o início tardio da DA, a principal alteração farmacocinética das drogas, observada em pacientes com Alzheimer, é semelhante àquelas descritas na população idosa. Essas alterações ocorrem por várias condições relacionadas aos pacientes, como determinantes genéticos e alterações relacionadas à idade, como: aumento da proporção de tecido adiposo, retardando eliminação de fármacos que se difundem amplamente no tecido adiposo, redução na quantidade de água corporal total e da massa muscular, com conseqüente aumento sérico de fármacos hidrossolúveis, decréscimo no fluxo sanguíneo hepático e da capacidade de metabolização com redução total da depuração das drogas, e aumento da duração de seus efeitos (MANGONI, JACKSON 2004; PASQUALETTI et al., 2015). No entanto, as alterações orgânicas mais significativas nos idosos ocorrem nos rins em envelhecimento, onde a perda de glomérulos é acompanhada por uma diminuição do fluxo plasmático renal, aumentando o tempo de excreção de alguns fármacos. Essas alterações afetam a farmacocinética das drogas, e contribui para uma exacerbação das conseqüências das interações medicamentosas (GINSBERG et al., 2005).

## 5 | MECANISMOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As IM podem potencializar o efeito terapêutico, reduzir a eficácia do medicamento, induzir reações adversas, ou mesmo não provocar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento (HOEFLER, WANNMACHER, 2010). Essas interações podem em sua maioria ser classificadas como interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (**Figura 1**). (THOMPSON, 1979)

Por definição, as interações farmacocinéticas envolvem alterações na concentração plasmática de um fármaco por interferirem no padrão de absorção,

distribuição, metabolismo e excreção de um medicamento (HOEFLER, WANNMACHER, 2010).

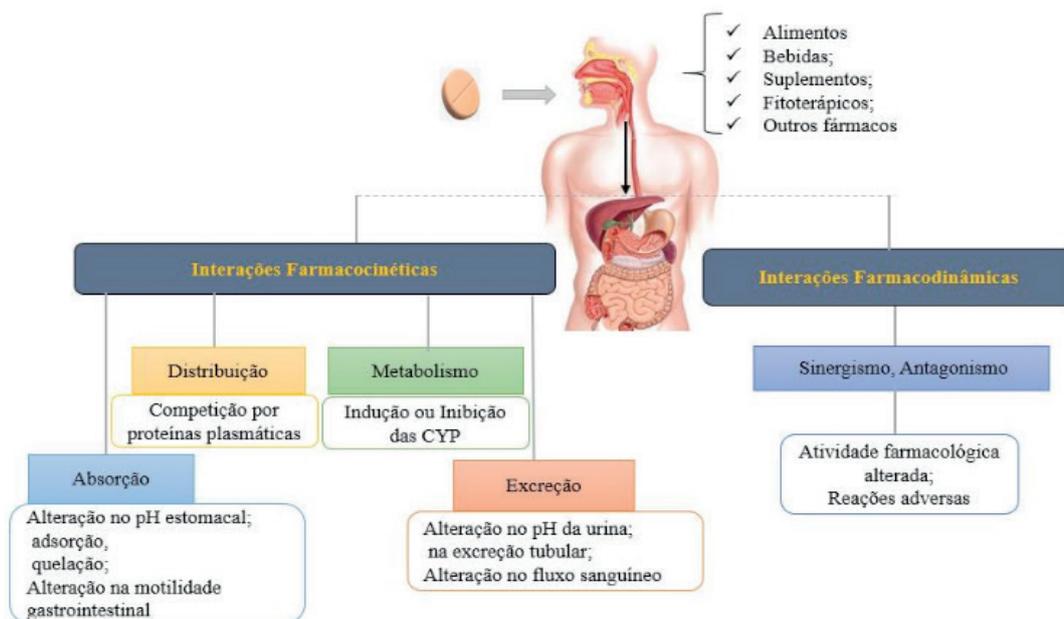


Figura 1- Principais mecanismos de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas

**Absorção:** A absorção é o primeiro processo da farmacocinética. Em geral, os medicamentos necessitam de absorção para ter um efeito. Drogas administradas por via oral devem ser absorvidas através do estômago e / ou intestino para alcançar o sangue e serem entregues no sítio de ação. A presença de alimentos, drogas ou outros produtos químicos co-administrados podem reduzir a absorção de um fármaco pela formação de complexos insolúveis (quelação), por alterações no pH gástrico, ou alterações na motilidade gastrointestinal (BUSHRA, ASLAM, e KHAN, 2011; GUJJARLAMUDI, 2016).

Algumas drogas requerem um ambiente ácido ou básico para absorção. Drogas que diminuem a acidez estomacal podem alterar a absorção de drogas que são melhor absorvidas em um ambiente ácido, reduzir sua biodisponibilidade e eficácia (MANALLACK et al., 2013). Há ainda drogas que alteram o tempo de trânsito gastrointestinal, como exemplo podemos citar as drogas com propriedades anticolinérgicas, muitas vezes prescritas a pacientes idosos e com demência, estas retardarão a motilidade gastrointestinal e conseqüentemente a absorção dos IACHÉ (DELAFUENTE, 2003; LÓPEZ-ÁLVAREZ, 2015).

**Distribuição:** difere entre os medicamentos e depende de fatores como solubilidade lipídica e fluxo sanguíneo para o tecido específico. Órgãos que recebem maior fluxo sanguíneo, como o fígado, coração, e rim recebem maiores quantidades de droga mais rapidamente do que órgãos com menor fluxo sanguíneo, como músculo, gordura e tecidos periféricos (MANGONI, 2004). A distribuição do fármaco é afetada pela inibição competitiva para sítios de ligação de proteínas plasmáticas e teciduais quando as drogas são co-administradas, com aumento da fração que é responsável

pela atividade farmacológica (PALLERIA et al., 2013). Outro agravante do aumento da biodisponibilidade de fármacos em idosos é o aumento da porosidade da barreira hemato-encefálica, afetando assim a distribuição de drogas no tecido do sistema nervoso central (SNC) (DELAFUENTE, 2003). O processo de biotransformação e eliminação da droga está suscetível a sofrer interferência de alimentos, e outras drogas (PALLERIA et al., 2013).

**Metabolismo:** Alterações morfo-anatômicas no fígado, como redução do fluxo sanguíneo e mudanças na atividade enzimática, alteram o metabolismo das drogas e é responsável pelas principais interações medicamentosas em pacientes idosos (HILMER, SHENFIELD & LE COUTEUR, 2005; WYNNE, 2005).

No fígado o metabolismo dos xenobióticos ocorre em basicamente duas fases, classificadas como metabolismo fase I e fase II. Onde o fármaco livre (não complexado a proteínas) torna-se mais hidrossolúvel, a fim de ser eliminado. A alteração mais frequente envolve o metabolismo de fase I, o sistema oxidativo, mas pouca ou nenhuma mudança ocorre nos processos conjugativos, de fase II (BIBI, 2008; TANIGUCHI, GUENGERICH, 2009). As isoenzimas do citocromo p450 (CYP) são importantes para o metabolismo oxidativo no fígado, as comumente envolvidas no metabolismo de xenobióticos são CYP 3A4, CYP2D6 e 1A2. (MCDONNELL, DANG, 2013; ZANGER, SCHWAB, 2013). A interação droga-droga pode resultar na indução dessas enzimas com redução da concentração plasmática do fármaco, devido ao aumento do seu metabolismo, ou pode resultar numa inibição, geralmente causada por ligação competitiva no local de ligação de uma enzima, resulta no efeito contrário, ambos com sérios riscos de toxicidade e efeitos adversos. Diferentes enzimas metabolizam diferentes drogas. Contudo, um fármaco pode ser metabolizado por várias enzimas, daí ocorrerem as interações (TANIGUCHI, GUENGERICH, 2009; PALLERIA, 2013).

**Excreção:** Drogas hidrofílicas e ionizadas são mais facilmente excretados pelo corpo. A principal forma de excreção de drogas é renal, através de 3 processos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular (WHALEN, FINKEL e PANAVELIL, 2015). A função renal diminui com a idade, cerca de 1% ao ano durante a idade adulta, além disso outros fármacos podem reduzir a taxa de filtração glomerular, resultando na excreção retardada de drogas que são eliminadas pelos rins (MANGONI, JACKSON, 2004; LEUCUTA, VLASE, 2006). Drogas lipofílicas não ionizadas são reabsorvidas do filtrado glomerular de volta ao sangue, impedindo sua depuração renal. A reabsorção de drogas também é afetada pelo pH da urina e transportadores celulares. Duas drogas podem competir pelos mesmos locais de secreção ativa no túbulo renal, e assim comprometer sua eliminação e elevar sua concentração sérica ao nível tóxico. A maioria das drogas são ácidos e bases fracas, pequenas mudanças no pH da urina podem afetar sua eliminação e conseqüentemente aumentar a toxicidade ou seus reduzir os efeitos (BUXTON, BENET, 2011; PALLERIA, et al., 2013).

Pacientes com doença de Alzheimer, leve a grave, fazem uso de estimuladores cognitivos, os inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs) e memantina, cuja função é

retardar o progresso da doença (LLEÓ, 2007). Esses fármacos são na sua maioria bases fracas, com metabolismo hepático e excreção renal (PASQUALETTI, et al., 2015). Embora essas drogas não apresentem interações farmacocinéticas frequentes, estas podem existir por inibição direta das enzimas microssomiais, ou por competição pelo sítio catalítico das CYP3A4 e CYP2D6 que metabolizam donezepil e galantamina afetando dessa forma suas biotransformação e eliminação (**Tabela 2**) (NOETZLI, EAP, 2013). Além desses fatores, têm-se observado que o uso de galantamina em pacientes com insuficiência renal ou hepática apresenta uma maior exposição ao fármaco que indivíduos saudáveis (HUANG, FU, 2010). Diferentemente desses fármacos, a rivastigmina não sofre metabolização hepática, o que representa menor risco de interações e reações adversas (GROSSBERG, et al., 2000). Com a memantina, a principal interação que pode ocorrer está relacionada com sua excreção renal, que pode ser afetada por mudanças no pH local, ou por função renal reduzida, visto que esse fármaco é predominantemente excretado inalterado pelos rins (FREUDENTHALER et al., 1998). Outra interação possível seria o aumento dos níveis plasmáticos de memantina com outros fármacos que utilizam o sistema de transporte catiônico renal (**Tabela 2**)(PASQUALETTI et al., 2015).

<b>Droga</b>	<b>Metabolismo</b>	<b>Níveis plasmáticos aumentados por</b>	<b>Níveis plasmáticos diminuídos por</b>
Donezepil (Aricept®)	Substrato da 3A4 e 2D6	Cetazonazol Itraconazol Eritromicina quinidina fluoxetina	Rifampicina Fenitoína Carbazepina e Álcool
Rivastigmina (Exelon®)	Não-hepático	Interações metabólicas parecem improváveis	Interações metabólicas parecem improváveis
Galatamina (Reminyl®)	Substrato da 3A4 e 2D6	Cetazonazol Itraconazol Eritromicina quinidina fluoxetina Paroxetina Ritonavir Amitriptilina Fluvoxamina	Não determinado

Memantina (Exiba®)	Não-hepático. Eliminação renal.	Cimetidina Ranitidina Procainamida Quinidina Quinina Nicotina	Não determinado Possível redução dos níveis séricos de hidroclorotiazida quando co-administradas
-----------------------	------------------------------------	--	--

Tabela 2- Interações de AChEIs ou memantina com outras drogas

Adaptado de: BISHARA, SAUER e TAYLOR (2015).

**Interações farmacodinâmicas** – Quando administrado com outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental as drogas podem agir de forma independente ou interagir entre si, com efeitos sinérgicos (aditivo) ou antagônicos (diminuição) do efeito terapêutico ou tóxico de um e/ou de outro, sem alterar sua farmacocinética (JACOMINI, NILZIO 2011). Essas interações são mais comuns em idosos que as farmacocinéticas, e mais difíceis de serem identificadas. Outro fator a ser considerado são as potenciais interações fármaco-fitoterápicos e suplementos. Essas interações não podem ser estimadas visto que as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da maioria não são completamente reconhecidas, devido à falta de confiabilidade composicional dos produtos fitoterápicos (NEERGHEEN-BHUJUN, 2013).

Várias drogas do Sistema Nervoso Central podem interagir direta ou indiretamente ao nível do receptor e afetar um ou mais sistemas de neurotransmissão. As alterações anatômico-patológicas presente nos idosos contribuem para uma redução das transmissões colinérgicas que está intimamente associado com os processos cognitivos da demência, e com sintomas comportamentais associados à DA, além de comprometimento psicomotor e psicológico (PASQUALETTI, et al., 2015).

O uso dos estimuladores cognitivos em pacientes com Alzheimer que apresentam transtornos comportamentais aumentam os riscos de interações farmacodinâmicas indesejadas e favorecem as reações adversas aos medicamentos (RAMs) (PASQUALETTI, et al., 2015; GUJJARLAMUDI, 2016). Além disso, pacientes com DA com sintomas comportamentais não controlados utilizam outros medicamentos associados como os antipsicóticos de primeira e segunda geração. Esses medicamentos apresentam alto risco de eventos adversos, mesmo em pequenas doses, e podem favorecer o comprometimento cognitivo (ANDRADE, RADHAKRISHNAN, 2009). A interação fármaco-fármaco de IChE e de anticolinérgicos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores, medicamentos para incontinência urinária, pode resultar em antagonismo farmacológico e podem ocasionar sintomas indesejados como hipotensão arterial, bradicardia, diminuição do limiar de convulsão, dentre outros ((BENTUÉ-FERRER, et al., 2003; PASQUALETTI, 2015).

Dentre as IM mais recorrentes no tratamento da doença de Alzheimer, encontra-se o efeito anticolinérgico, que é uma característica de vários fármacos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores e medicamentos para a incontinência urinária, freqüentemente prescritos para pacientes com Alzheimer e que podem ocasionar sintomas indesejados como hipotensão arterial, bradicardia, diminuição do limiar de convulsão, dentre outros (PASQUALETTI, 2015).

As principais RAMs relacionadas a essa interação ocorrem ao nível de sistema nervoso parassimpático, representadas principalmente por eventos cardiovasculares, e neurológicos (principalmente confusão mental), visto que o coração é naturalmente rico em colinesterase, e sua inibição pode afetar a função cardíaca, especialmente em pacientes idosos, muitos dos quais têm doença cardiovascular concomitante (MASUDA, 2004; PASQUALETTI, et al., 2015). Somado a isso sintomas extrapiramidais, arritmias e hipotensão postural também são observados, devido principalmente a vulnerabilidade a efeitos adversos relacionados a medicamentos que atuam no SNC, bem como a presença de outras comorbidades clínicas que aumentam essa sensibilidade ao medicamento nos idosos (ROE, ANDERSON, SPIVACK, 2002; PASQUALETTI, et al., 2015).

O quadro de polifarmácia inadequada em pessoas idosas especialmente, impõe como consequência diversos problemas de saúde, eventos adversos, interações medicamentosas, incapacidade funcional, hospitalização e até a morte. O fator mais importante e preditor para prescrição inadequada e do risco tanto de eventos adversos como de presença de interações medicamentosas é o número exagerado de medicamentos prescritos. (SCOTT et al., 2015).

A prática médica é muitas vezes baseada em diretrizes de doença única derivadas de ensaios clínicos que não incluíram idosos frágeis ou com múltiplas morbidades. Isso representa um desafio para as pessoas idosas, já que doses de medicamentos em testes podem não ser alcançadas em pacientes do mundo real e os riscos de RAMs e são subestimados em populações de estudos clínicos. (PFISTER et al., 2017).

A maioria dessas RAMs em idosos é do Tipo A potencialmente evitável e associada a medicamentos comumente prescritos. Diversas reações adversas a medicamentos estão particularmente associadas a importantes consequências adversas nos idosos e a interações medicamentosas e sua redução é, portanto, uma prioridade clínica. As quedas, por exemplo estão fortemente associadas a alguns medicamentos como: benzodiazepínicos, neurolépticos, antidepressivos e anti-hipertensivos. (LANCTÔT et al., 2002).

Uma maneira fundamental para evitar essas RAMs na população idosa é fornecer cuidados individualizados e fazer com que as prescrições inadequadas possam ser reduzidas pela adesão às diretrizes de prescrição, monitoramento adequado e revisão regular de medicação, dada a heterogeneidade na população idosa.

Outra maneira de reduzir tanto as RAMs como as interações medicamentosas

é que os sistemas baseados em computador têm o potencial de integrar os clínicos em possíveis interações ou erros de drogas. Há evidências de que esses sistemas podem reduzir a prescrição inadequada para pessoas em diferentes contextos de atendimento. Em um estudo de prescrição potencialmente inapropriada em pacientes, os alertas gerados por computador foram transmitidos aos médicos prescritores por telefone por farmacêuticos, resultando em uma taxa de mudança para um tratamento mais adequado e conseqüentemente menos interações medicamentosas. (MALLET et al., 2007).

Outra saída para redução das interações entre drogas no tratamento de demências é através da reconciliação da medicação. Em uma revisão sistemática de 26 estudos, incluindo 10 ensaios clínicos randomizados, sobre a reconciliação da medicação, essa prática reduziu consistentemente as discriminações, com uma diminuição nos eventos adversos atuais e interações medicamentosas. Múltiplas medicações também contribuem para o delirium, que resulta em excesso de mortalidade e multimorbidade, particularmente em idosos frágeis. Por exemplo, antipsicóticos aumentam o risco de AVC em mais de três vezes em pacientes com demência (DAVIES; MAHONY, 2015).

O aumento da multimorbidade em pessoas idosas leva ao aumento da prescrição nessa população, aumentando o número de aparecimento de interações medicamentosas. Indivíduos idosos podem variar muito de outros com idade semelhante em termos de saúde, incapacidade e reservas fisiológicas. Essa heterogeneidade observada faz com que o desenvolvimento de diretrizes separadas de gerenciamento de doenças crônicas para pessoas idosas seja potencialmente inapropriado. (BECKER et al., 2007).

O risco de reações adversas a medicamentos aumenta de 13% em uma pessoa que toma dois medicamentos para 58% quando se toma cinco e 82% quando se toma mais de um medicamento. A polifarmácia está associada ao aumento do risco de quedas, e a revisão de medicamentos faz parte da intervenção multifatorial recomendada para pessoas idosas que caem. Drogas psicotrópicas e cardiovasculares estão entre as principais causas de quedas. Estudos sobre o uso de medicamentos e quedas, evidenciam que o risco de quedas aumenta intensivamente com o uso de hipnóticos ou sedativos, neurolépticos e antipsicóticos (SECOLI et al., 2010).

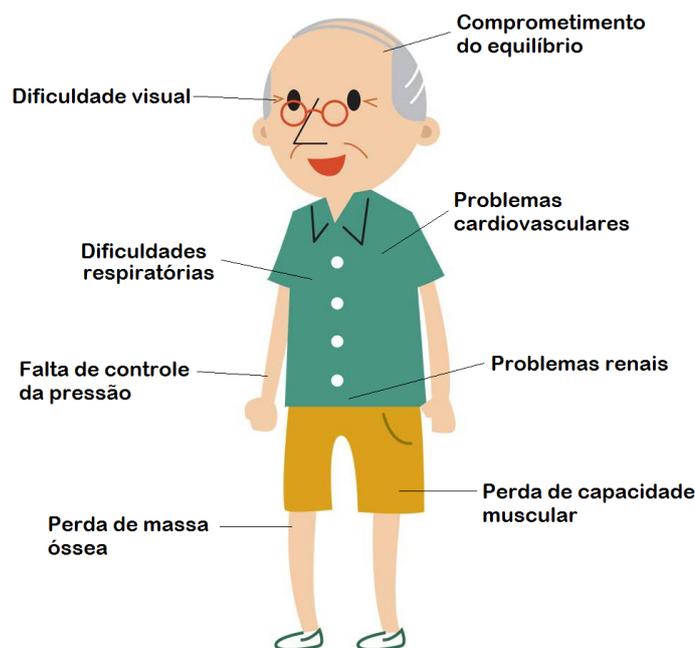


Figura 2: Mudanças fisiológicas presentes no envelhecimento.

A Conferência Internacional sobre Harmonização considera os idosos uma “população especial”, quando trata de interações entre medicamentos, uma vez que diferem dos adultos mais jovens em termos de comorbidade, polifarmácia, farmacocinética e maior vulnerabilidade a reações adversas a medicamentos (RAMs). Logo as funções fisiológicas do idoso pode levar a uma farmacocinética diferenciada e aumentara sensibilidade tanto dos efeitos terapêuticos como dos efeitos adversos as drogas. A farmacocinética, a farmacodinâmica e os resultados clínicos são afetados por uma série de fatores específicos do paciente, incluindo idade, sexo, etnia, genética, processos de doença, polifarmácia, dose e frequência da droga, fatores sociais entre outros. (RODRIGUES, 2016).

O envelhecimento está associado a alterações fisiológicas que afetam a forma como os medicamentos são tratados, incluindo alterações nos volumes de distribuição, metabolismo e limpeza da droga, que podem prolongar a meia-vida, aumentar o potencial de drogas para a saúde e reduzir o risco de reações adversas (BJÖRKMAN et al., 2002). Além disso, os pacientes idosos podem ter uma resposta negativa, devido à redução da reserva homeostática em diferentes sistemas orgânicos.

Os principais contribuintes para a farmacocinética alterada são alterações relacionadas à idade na massa de órgãos e na circulação sanguínea com alterações na composição corporal. Uma redução no tamanho do fígado de 25-35 e uma diminuição no fluxo hepático de mais de 40% são observados em saudáveis (GIRON et al., 2001) resultando na redução da depuração do fármaco. Redução do tamanho hepático e do fluxo sanguíneo também contribuem para o metabolismo de primeira passagem reduzidos, o que é relevante quando se considera o potencial de aumento

da biodisponibilidade e eventos adversos de drogas para drogas com alta extração hepática que passam por um metabolismo de primeira passagem significativo (DOUBOVA et al., 2007)

As alterações relacionadas à composição corporal contribuem para a distribuição alterada de drogas. A diminuição relativa da água corporal total com a idade resulta em um menor volume de distribuição e, portanto, maiores concentrações séricas de fármacos solúveis em água (por exemplo, álcool, gentamicina). pode prolongar a meia-vida dos medicamentos solúveis em gordura como diazepam e amitriptilina, por isso deve ter atenção especial na prescrição e manejo do uso de benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos nessa população (BOGETTI et al., 2016).

Diante de todas as alterações fisiológicas presentes no organismo dos indivíduos da terceira idade; é evidente que essas alterações contribuem para o aparecimento de interações entre diversos fármacos. Muitos fármacos são usados na demência como: os antipsicóticos usados para sintomas comportamentais e psicológicos na demência. Esses aspectos de distúrbios comportamentais são comuns e afetam até 90% dos portadores de demência durante o curso de sua doença. Os antipsicóticos nessa população estão associados tanto ao aumento do risco de quedas, parkinsonismo, eventos cerebrovasculares e morte por todas as causas.

No estudo realizado com pacientes com Alzheimer no Piauí, a prevalência global de interações medicamentosas 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%). Vale ressaltar que um maior percentual encontrado de possíveis interações medicamentosas pode está relacionado, dentre outros fatores, com à maiores registros e documentações em farmacovigilância ao longo dos anos.

Em um estudo realizado sobre as características farmacológicas da donepezila, foram relatadas interações entre esta medicação e algumas outras. Dentre os relatos incluem: prolongada paralisia resultante da co-administração com suxametônio, síndrome neuroléptica maligna devido a combinação com maprotilina, e em um paciente com DA submetido a colectomia esquerda sob anestesia geral após 14 meses de terapia com donepezil, relaxamento induzido pela succinilcolina foi marcadamente prolongado e o efeito do atracúrio besilato era inadequado mesmo em altas doses. Foi proposto depois de excluir resistência atracúrio que isso foi devido a donepezila ou seus metabólitos agindo sobre placa muscular, bloqueando a hidrólise e atracúrio antagonista, essas reações são raras e a causa não foi estabelecida. (ZEB et al., 2017)

Vale ressaltar que 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 conseqüente 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 comportamento (PASQUALETTI et al., 2015).

Futuros tratamentos para a DA podem incluir agentes modificadores da doença visando a produção ou agregação de beta amiloide incluindo várias imunoterapias. Interações medicamentosas potenciais com esses medicamentos são limitadas, uma vez que nem os inibidores da acetilcolinesterase (ChEIs) nem a memantina são conhecidos por forte inibição ou indução das enzimas do citocromo P450 (CYP). Os inibidores do CYP3A4 ou CYP2D6 podem aumentar as concentrações de donepezila ou galantamina, levando a um aumento ou reaparecimento de eventos adversos, tipicamente relacionados ao GI. Interações clinicamente significativas devido à ligação às proteínas, glicuronidação e glicoproteína-p são improváveis. (VANDENBERG, 2016)

Interações farmacodinâmicas podem ocorrer com os ChEIs quando outras drogas que afetam o sistema colinérgico são administradas concomitantemente. As consequências clínicas das interações medicamentosas com qualquer um dos ChEIs ou memantina provavelmente se apresentariam como um aumento dos eventos adversos típicos desses medicamentos. Os médicos devem monitorar o aumento dos efeitos colinérgicos e, potencialmente, ajustar a dose de ChEIs quando drogas com interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas potenciais são adicionadas à terapia do paciente para demência. (PALOMBO et al., 2016).

Ainda no estudo realizado no Piauí, as interações com a terapia utilizada para a DA 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 classificadas 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 leve a grave são tratados por potenciadores cognitivos como inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) e além disso, os pacientes com AD com sintomas comportamentais precisam de tratamentos específicos, como psicoterapia e, quando os sintomas não são controlados, farmacoterapia.

Em particular, os medicamentos mais representados são medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda geração, os quais apresentam alto risco de eventos adversos, mesmo em doses modestas, e podem favorecer a progressão do comprometimento cognitivo. Além disso, os antipsicóticos podem interagir com vários fármacos, incluindo antiarrítmicos e IACHÉ. Estudos de longo prazo sobre eficácia e segurança de antipsicóticos em pacientes idosos têm sido limitados em número, e algumas evidências sugerem que os fármacos antipsicóticos podem estar relacionados com eventos cardiovasculares (acidentes vasculares cerebrais e arritmia cardíaca) (PASQUALETTI et al, 2015).

Nos últimos anos, também houve preocupações quanto ao risco de mortalidade de antipsicóticos em pessoas com demência. A FDA realizou uma meta-análise

baseada em 17 dos antipsicóticos atípicos de curto prazo em pessoas com AD, destacando um aumento significativo no risco de mortalidade para indivíduos tratados com antipsicóticos atípicos em comparação com indivíduos que receberam placebo (FDA, 2017)

O principal efeito das interações verificado 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 anticolinestérasicos 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 potenciadores (VAN NOORD et al, 2010).

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.

O efeito anticolinérgico é uma característica de vários fármacos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores e medicamentos para a incontinência urinária que freqüentemente são prescritos para pacientes com Alzheimer (PASQUALETTI, 2015).

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 drogas (BRODIE et al, 2013).

Somado a esse efeito, as drogas antiepiléticas com propriedades indutoras de enzimas, tais como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, podem promover interações medicamentosas particularmente relevantes para pessoas idosas com epilepsia ou

que estão utilizando múltiplos medicamentos para tratar suas comorbidades como acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos, como por exemplo a DA. Esses antiepilépticos que induzem enzimas podem reduzir os níveis de drogas como donepezila, galantamina, warfarina o que é uma razão adicional para o cuidado, uma vez que essa associação poderá reduzir a ação de drogas anticolinesterásicas (ASSIS et al, 2014).

## **6 | POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PRESENTES COM O USO DE DONEPEZILA, RIVASTIGMINA E GALANTAMINA E DEMAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS**

O perfil farmacológico do tratamento das síndromes demenciais é responsável pela maior susceptibilidade às interações medicamentosas, uma vez que esse pode afetar sensivelmente tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica da maioria dos fármacos, comprometendo a duração da atividade farmacológica, ou ainda aumentando a toxicidade medicamentosa, o risco de reações adversas e interações medicamentosas (KUSANO, 2009; GUASTALDI, 2006).

As interações com a terapia utilizada para a DA 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 classificadas 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 leve a grave são tratados por potenciadores cognitivos como inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) e além disso, os pacientes com AD com sintomas comportamentais precisam de tratamentos específicos, como psicoterapia e, quando os sintomas não são controlados, farmacoterapia.

Em particular, os medicamentos mais representados são medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda geração, os quais apresentam alto risco de eventos adversos, mesmo em doses modestas, e podem favorecer a progressão do comprometimento cognitivo. Além disso, os antipsicóticos podem interagir com vários fármacos, incluindo antiarrítmicos e IACHÉ. Estudos de longo prazo sobre eficácia e segurança de antipsicóticos em pacientes idosos têm sido limitados em número, e algumas evidências sugerem que os fármacos antipsicóticos podem estar relacionados com eventos cardiovasculares (acidentes vasculares cerebrais e arritmia cardíaca) (PASQUALETTI et al., 2015).

Nos últimos anos, também houve preocupações quanto ao risco de mortalidade de antipsicóticos em pessoas com demência. A FDA realizou uma meta-análise baseada em 17 dos antipsicóticos atípicos de curto prazo em pessoas com AD,

destacando um aumento significativo no risco de mortalidade para indivíduos tratados com antipsicóticos atípicos em comparação com indivíduos que receberam placebo (FDA, 2017)

O principal efeito das interações verificado 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 anticolinestérasicos 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 potenciadores (VAN NOORD et al., 2010).

A maioria das reações adversas cardiovasculares para AChEIs pode estar relacionada à estimulação do sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso parasimpático 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 relatados com o uso de IChE (MASUDA, 2004). A inibição da colinesterase por IChE retarda a degradação da acetilcolina e potencia o efeito cardio-inibitório. Além disso, os AChEIs aumentam a pressão arterial através dos subtipos M1 e M2 centrais dos receptores muscarínicos (TAVASSOLI et al., 2007).

Outro impacto do uso associado de IChE com antipsicóticos atípicos (como olanzapina, quetiapina e risperidona) foi avaliado por Vigen et al (2011) que realizaram um estudo clínico em 421 pacientes ambulatoriais com DA e com psicose ou comportamento agitado / agressivo. Os autores descobriram que, nessa coorte, os antipsicóticos atípicos foram associados à piora da função cognitiva em comparação com o placebo (VIGEN et al., 2011).

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 anticolinestérasicos, considerando o antagonismo farmacológico existente entre eles.

O efeito anticolinérgico é uma característica de vários fármacos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores e medicamentos para a incontinência urinária que freqüentemente são prescritos para pacientes com

Alzheimer (PASQUALETTI, 2015).

O segundo efeito mais presente correspondeu à utilização simultânea de beta-bloqueadores 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.

Estudos sobre interações medicamentosas envolvendo reações adversas espontaneamente relacionadas aos IChE e conseqüentemente envolvendo possíveis interações medicamentosas em pacientes tratados com AChEIs estavam associados a bradicardia (54,5%) devido a interação com medicamentos anticolinérgicos. Os eventos adversos devido a interações medicamentosas foram principalmente representados por eventos cardiovasculares (bloqueio de bradicardia, bloqueio atrioventricular [AVB] e hipotensão arterial) e neurológicos (principalmente confusão mental) (TAVASSOLI et al., 2007).

Alguns autores determinaram que a incidência de bradicardia de primeiro grau era maior no grupo de dose maior de rivastigmina quando comparado com a dose mais baixa e os grupos placebo, embora essa diferença não tenha significado estatístico (MORGANROTH, 2002; BORDIER et al., 2013).

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 drogas (BRODIE et al., 2013).

Somado a esse efeito, as drogas antiepiléticas com propriedades indutoras de enzimas, tais como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, podem promover interações medicamentosas particularmente relevantes para pessoas idosas com epilepsia ou que estão utilizando múltiplos medicamentos para tratar suas comorbidades como acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos, como por exemplo a DA. Esses antiepiléticos que induzem enzimas podem reduzir os níveis de drogas como donepezila, galantamina, warfarina o que é uma razão adicional para o cuidado, uma vez que essa associação poderá reduzir a ação de drogas anticolinesterásicas (ASSIS et al., 2014).

## 7 | RELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM A TERAPIA DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E AS CARACTERÍSTICAS, CAPACIDADE FUNCIONAL E PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS

No que concerne às interações medicamentosas, foram identificadas associações com o tipo de atendimento à saúde e presença de outros problemas de saúde. Pacientes com doença de Alzheimer que utilizam serviços públicos ou mistos e com outros problemas de saúde somados apresentaram prevalências 30,8% e 38,6% maior de interação medicamentosa em comparação aos demais.

Outro estudo avaliando interações medicamentosas de idosos hipertensos realizado na UERJ também encontrou que o número de medicamentos apresentou correlação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com a presença de comorbidades ou outros problemas de saúde ( $r = 0,314$ ;  $p = 0,0483$ ), e com as interações medicamentosas ( $r = 0,711$ ;  $p = 0,001$ ), ou seja, uma relação diretamente proporcional entre o número de medicamentos utilizados pelos pacientes e comorbidades e o número de interações medicamentosas (PINTO et al., 2014).

O contexto descrito revela que o idoso é mais fragilizado pelas comorbidades clínicas e o uso de vários medicamentos - polifarmácia, apresentando alterações fisiológicas inerentes a essa faixa etária, e aumentando a complexidade do processo de administração de seus medicamentos, aumentando, dessa forma, o potencial para ocorrência de interações medicamentosas, com comprometimento da segurança dos referidos pacientes no uso dos medicamentos (CASTILHO, 2016).

Esse grupo etário, habitualmente, apresenta várias doenças crônicas que levam ao fenômeno da polipatologia e, conseqüentemente, a uma alta taxa de utilização de serviços de saúde e o emprego de múltiplos medicamentos. O medicamento contribui para a melhoria da qualidade de vida do idoso, mas pode, também, causar eventos adversos que levam a danos, alguns deles determinados por interações medicamentosas. O consumo de múltiplos medicamentos contribui para a ocorrência de interações medicamentosas não desejáveis (SECOLI, 2010; OBRELI et al., 2012; LEA et al., 2013).

Um estudo recente avaliou as potenciais interações medicamentosas em pacientes ambulatoriais de um setor público em São Paulo e encontrou resultados semelhantes a esse estudo, observou-se um considerável número de interações medicamentosas, ao todo foram identificadas 346 ocorrências. Outro fator a levar em consideração no atendimento ambulatorial, sobretudo no setor público, é a dificuldade de se estabelecer a comunicação entre o farmacêutico e o profissional prescritor, visto que uma grande parte dos pacientes são atendidos externamente, nos serviços públicos ou privados, e encaminhados posteriormente para o ambulatório (NETO et al., 2017).

Nesse estudo, pacientes com doença de Alzheimer que utilizam serviços públicos ou mistos (públicos e privados) tiveram uma prevalência de 30,8% maior da ocorrência de interações medicamentosas, fato esse que não deve ser explicado de forma isolada mas que, de alguma forma pode está associado às deficiências de estrutura, recursos humanos, baixo investimento financeiro para contratação e capacitação de profissionais capacitados da equipe multidisciplinar para acompanhamento do paciente com DA.

Somado a isso está o fato de que caso o paciente que esteja em atendimento misto a saúde (setor público e privado) e, por esse motivo, possa não haver o acompanhamento necessário em relação à terapia medicamentosa prescrita algumas vezes por diferentes especialidades médicas e por serviços públicos diferentes e também levando-se em consideração a alta prevalência de comorbidades clínicas associadas a DA, maiores serão as prevalências de interações medicamentosas.

Não foram identificadas associações significativas entre interação medicamentosa e idade, sexo, situação conjugal, escolaridade, renda individual, exercício físico, tempo de diagnóstico de Alzheimer, familiares com Alzheimer, uso de plantas medicinais, alterações do comportamento, reações adversas ao medicamento para Alzheimer, atividades básicas e instrumentais da vida diária, demência e presença de sintomas depressivos.

## 8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As IM são muito difíceis de detectar, principalmente pela variação genotípica entre os pacientes e pela presença de outras comorbidades. Na DA torna-se ainda mais desafiador por causa do déficit cognitivo e perda de memória que impossibilitam informações confiáveis sobre o estado geral do paciente. Diante desses pormenores uma solução viável seria a não prescrição de fármacos que causem interações potencialmente perigosas. Para os pacientes que fazem uso de fármacos anticolinérgicos em associação com os estimulantes cognitivos um ajuste na dose desses fármacos e sua monitorização a níveis terapêuticos reduziria bastante as reações adversas, e alterações da atividade farmacológica. Outro cuidado a ser dispensado é a monitorização das funções hepáticas e renais, visto que a grande maioria dos pacientes com Alzheimer são idosos, e nestes, essas funções encontram-se reduzidas, comprometendo a eliminação dos fármacos. Além disso outra medida a ser tomada a fim de evitar IM seria a assistência farmacêutica voltada ao idoso com DA, que contribuiria na redução da prática da polifarmácia, seja por prescrições ou por automedicação, associada a falta de informação, que desencadeiam no uso inadequado dos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C.; RADHAKRISHINAN, R. Safety and efficacy of antipsychotic drugs for the behavioral and psychological symptoms os dementia. **Indian journal of psychiatry**, 2009, 51, supp 1 S87.
- ASSIS, T. R.; NASCIMENTO, O. J. M.; COSTA, G.; BACELLAR, A. **Antiepileptic drugs patterns in elderly inpatients in a Brazilian tertiary center**, Salvador, Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* São Paulo, v. 72, n. 11, p. 874-880, nov. 2014.
- BECKER ML, KALLEWAARD M, CASPERS PW, VISSER LE, LEUFKENS HG, STRICKER BH (2007) **Hospitalisations and emergency department visits due to drug– drug interactions: a literature review**. Chichester, p 641–51
- BOGETTI-SALAZAR, Michele et al. **Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors**. *Clinics*, v. 71, n. 1, p. 17-21, 2016.
- BORDIER, P.; GARRIGUE, S.; BAROLD, S. S.; BRESSOLLES, N.; LANUSSE, S.; CLÉMENTY J. **Significance of syncope in patients with Alzheimer’s disease treated with cholinesterase inhibitors**. *Europace*, v. 5, n. 5, p. 429-431, 2013.
- BJÖRKMAN I.K, FASTBOM J, SCHMIDT I.K, BERNSTEN C.B, GROUP PCOTEIERP (2002) **Drug-drug interactions in the elderly**. *Ann Pharmacother* v. 36, n.11), p. 1675–1681, 2002.
- BRODIE, M. J.; MINTZER, S.; PACK, A. M.; GIDAL, B. E.; VECHT, C. J.; SCHMIDT, D. **Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern**. *Epilepsia*. v. 54, n. 1, p.11-27, 2013.
- DOUBOVA, Svetlana Vladislavovna et al. **Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City**. *BMC health services research*, v. 7, n. 1, p. 147, 2007.
- BALDONI, A.O.; PEREIRA, L.R.L. O impacto do envelhecimento populacional brasileiro para o sistema de saúde sob a óptica da farmacoepidemiologia: uma revisão narrativa. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 32(3):313-321, 2011.
- BENTUÉ-FERRER, D., TRIBUT, O., POLARD, E., & ALLAIN, H. **Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors**. *CNS drugs*, 2003, 17.13: 947-963.
- BIBI, Z. (2008). **Role of cytochrome P450 in drug interactions**. *Nutrition & metabolism*, 2008, 5.1: 27., 5(1), 27
- BISHARA, D.; SAUER, J.; TAYLOR, D. **The pharmacological management of Alzheimer’s disease**. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 2015, 19.4: 9-16.
- BONFIM, K. L.F. **Adesão e interações medicamentosas com a terapia de pacientes com doença de Alzheimer**. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 2018.
- BUSHRA, R., ASLAM, N., & KHAN, A. Y. **Food-drug interactions**. *Oman medical journal*, 2011, 26.2: 77.
- BUXTON, I., & BENET, L. Z. Chapter 2. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. **Goodman & Gilman1s The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 17-39, 2011.
- CASTRO, C.G.S.O. Coord. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 92 p. ISBN 85-85676-89-2, 2000.

- CASTILHO, E. C. DIAS. Interações medicamentosas potenciais em idosos institucionalizados em um Centro de Atenção Integral à Saúde. **Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**. 108 p. 2016.
- CUENTRO, V. S. et al. Prescrições medicamentosas de pacientes atendidos no ambulatório de geriatria de um hospital universitário: estudo transversal descritivo. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 8, p. 3355-3364, ago. 2014.
- DAVIES, E.A.; M. N.S.O. **Reações adversas a medicamentos em populações especiais - os idosos**. **Jornal Americano de Farmacologia Clínica**. v.80, n. 4, p. 796-807, 2015.
- DELAFUENTE, J.C. **Understanding and preventing drug interactions in elderly patients**. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 48, n. 2, p. 133-143, 2003
- FOKTER, N.; MOZINA, M.; BRVAR, M. **Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments**. *Wiener Klinische Wochenschrift, Wien*, v. 122, n. 3-4, p. 81-88, Feb. 2010.
- FREUDENTHALER S., MEINEKE I, SCHREEB K.H., BOAKYE E., GUNDERT-REMY U., GLEITER C.H. Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine. **British journal of clinical pharmacology**, 1998, 46.6: 541.
- GPESS. **Discutindo a polifarmácia em geriatria**. Disponível em: <https://gpeseg.blogspot.com/2015/05/discutindo-polifarmacia-em-geriatria.html>. Acesso em: 18 de Outubro de 2018.
- GUASTALDI, R. B. F. **Interações medicamentosas potenciais: Um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea**. Dissertação de Pós-Graduação, São Paulo, 2006.
- GIRON, Maria Stella T. et al. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 49, n. 3, p. 277-283, 2001.
- GAGNE, J. J.; MAIO, V; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, Oxford, v. 33, n.2, p. 141-151, Apr. 2008.
- GINSBERG, G., HATTIS, D., RUSS, A., & SONAWANE, B. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals**. *Environmental health perspectives*, 2005, 113.9: 1243.
- GROSSBERG GT, STAHELIN HB, MESSINA JC, ANAND R, VEACH J. **Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications**. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(3):242-247
- GUJJARLAMUDI, H B. **Polytherapy and drug interactions in elderly**. *Journal of mid-life health*, 2016, 7.3: 105.
- GURWITZ, J.H.; FIELD, T.S.; HARROLD, L.R.; et al. **Incidence and preventability of adverse events among older persons in the ambulatory setting**. *JAMA*, 289(9):1107-1116, 2003.
- HANLON, J.T.; LINDBLAD, C.I.; HAJJAR, E.R.; MCCARTHY, T.C. **Update on drug-related problems in the elderly**. *Am J Geriatr Pharmacother*, 1(1):38-43, 2003.
- HEUN, R.; SCHOEPF, D.; POTLURI, R.; NATALWALA, A. **Alzheimer's disease and comorbidity: increased prevalence and possible risk factors of excess mortality in a naturalistic 7-year**

**follow-up.** Eur Psychiatry, 28(1):40–48, 2013.

HILMER, S. N., SHENFIELD, G. M., & LE COUTEUR, D. G. **Clinical implications of changes in hepatic drug metabolism in older people.** Therapeutics and clinical risk management, 1(2), 151, 2005.

HOEFLER, R.; WANNMACHER, L. Interações de medicamentos. **Ministério da Saúde**, p. 1-14, 2010

HUANG, F., & FU, Y. **A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of galantamine, a reversible acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease, in healthy subjects and patients.** Current clinical pharmacology, 5(2), 115-124, 2010.

JACOMINI, L. C.L.; SILVA, N. A. Drug interactions: a contribution to the rational use of synthetic and biological immunosuppressants. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 51, n. 2, p. 168-174, 2011.

KUSANO, L. T. E. **Prevalência da polifarmácia em idosos com demência. 2009.** 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2009.

LANCTÔT; K, L. et al. Central serotonergic activity is related to the aggressive behaviors of Alzheimer's disease. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 4, p. 646, 2002.

LEA, M; ROGNAN, S. E; KORISTOVIC, R, WYLLER, T.B; MOLDEN, E. **Severity and Management of Drug-Drug Interactions in Acute Geriatric Patients.** Drugs Aging. v. 30, n.1, p.721-727, 2013.

MALLET, Louise; SPINOWINE, Anne; HUANG, Allen. The challenge of managing drug interactions in elderly people. **The Lancet**, v. 370, n. 9582, p. 185-191, 2007.

MORGANROTH, J.; GRAHAM, S.; HARTMAN, R.; ANAND, R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. **J Clin Pharmacol.** v. 42, n. 5, p. 558–568, 2002.

MASUDA, Y. **Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease – from basic research to bedside.** Curr Alzheimer Res. v. 1, n. 4, p. 315–321, 2004.

NETO, L. M. R; JUNIOR, V. L. C; CROZARA, M. A. Interações medicamentosas potenciais em pacientes ambulatoriais. **O mundo da saúde**, São Paulo. v. 41, n. 1, p. 107-115, 2017.

OBRELI, N. P.R; NOBILI, A; LYRA, D.P.J; PILGER, D; GUIDONI, C.M; OLIVEIRA B. A, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. **Jornal Pharm Pharmaceutical Science.** v. 15, n.1, p. 332-43, 2012.

PALOMBO, M. et al. Uma revisão da literatura sobre Memantina no tratamento de Alzheimer. **Ciência Atual–Revista Científica Multidisciplinar das Faculdades São José**, v. 7, n. 1, 2016.

PASQUALETTI, G; TOGNINI, S, CALSOLARO, V; POLINI, A; MONZANI, F. **Potential drug–drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms.** Clin Interv Aging. v.10, n.1, p. 1457–1466, 2015.

PINHEIRO, J. S.; CARVALHO, M. F. C.; LUPPI, G. Interação medicamentosa e a farmacoterapia de pacientes geriátricos com síndromes demenciais. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 303-314, 2013.

PINTO, N. B. F; VIEIRA, L. B; PEREIRA, F. M. V; REIS, A. M. M; CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas em prescrições de idosos hipertensos: prevalência e significância clínica. **Revista de Enfermagem da UERJ.** Rio de Janeiro. v. 2, n 6, p.735-41, 2014.

PFISTER, B; JONSSON, J; GUSTAFSSON, M. Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 52, 2017.

RODRIGUES MCS, OLIVEIRA C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 2016

FOOD DRUG ADMINISTRATION. **Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances**. US Food and Drug Administration; 2017. Disponível em:<<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm053171>> Acesso em: 03/12/2017.

ZEB, Muhammad Waleed; RIAZ, Ahmed; SZIGETI, Kinga. Donepezil: **A Review of Pharmacological Characteristics and Role in the Management of Alzheimer Disease**. Clinical Medicine Insights: Geriatrics, v. 2017, n. 10, p. 0-0, 2017.

LANCTÔT; K, L. et al. **Central serotonergic activity is related to the aggressive behaviors of Alzheimer's disease**. Neuropsychopharmacology, v. 27, n. 4, p. 646, 2002.

LEÃO, D.F.L.; MOURA, C.S.; MEDEIROS, D.S. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições de Atenção Primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v19, n 1, p 311-318, jan 2014.

LEUCUTA, S. E., & VLASE, L. **Pharmacokinetics and metabolic drug interactions**. **Current clinical pharmacology**, 1(1), 5-20, 2006.

LLEÓ, Alberto. Current therapeutic options for Alzheimer's disease. **Current Genomics**, v. 8, n. 8, p. 550-558, 2007.

LÓPEZ-ÁLVAREZ, J., SEVILLA, M. A. Z., ORTIZ, L. A., BLÁZQUEZ, M. Á. F., SOLER, M. V., & MARTÍNEZ-MARTÍN, P. Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)**, 8(1), 35-43, 2015.

MALLET, L.; SPINEWINE, A.; HUANG, A. **The challenge of managing drug interactions in elderly people**. *Lancet*, 370(9582):185–191, 2007.

MANALLACK, D. T., PRANKERD, R. J., YURIEV, E., OPREA, T. I., & CHALMERS, D. K. **The significance of acid/base properties in drug discovery**. *Chemical Society Reviews*, 42(2), 485-496, 2013.

MANGONI, A. A., & JACKSON, S. H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. **British journal of clinical pharmacology**, 57(1), 6-14, 2004.

MASUDA, Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease-from basic research to bedside. **Current Alzheimer Research**, 1(4), 315-321, 2004.

MCDONNELL, A. M., & DANG, C. H. Basic review of the cytochrome p450 system. **Journal of the advanced practitioner in oncology**, 4(4), 263, 2013.

NEERGHEEN-BHUJUN, Vidushi S. **Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries**. *BioMed research international*, v. 2013, 2013.

NOETZLI, M., & EAP, C. B. **Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease**. *Clinical pharmacokinetics*, 52(4), 225-241,

2013.

OLIVEIRA, F. R. A.; OLIVEIRA, G. L. S.; OLIVEIRA, J. S.; ALENCAR, M. V. O. B.; FREITAS, R. M. Technological forecasting: use of the alkaloids for the treatment of Alzheimer's disease. **Revista GEINTEC**, v. 4, p. 1017–1025, 2014.

PALLERIA, C., DI PAOLO, A., GIOFRÈ, C., CAGLIOTI, C., LEUZZI, G., SINISCALCHI, A., et al., Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 18, n. 7, p. 601, 2013.

PASQUALETTI, G., TOGNINI, S., CALSOLARO, V., POLINI, A., & MONZANI, F. **Potential drug–drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms**. *Clinical interventions in aging*, 10, 1457, 2015.

PINHEIRO, J. S., CARVALHO, M. F. C., & LUPPI, G. Drug interaction and pharmacotherapy of geriatric patients with dementia. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, 16(2), 303-314, 2013.

PIRMOHAMED, M. **Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff**. *Wiener Klinische Wochenschrift*, Wien, v 122, n 3-4, p 62-64, feb 2010.

RANG, H.P.; DALE, M.M. **Farmacologia** 7<sup>a</sup> ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RODRIGUES, M. C. S., & DE OLIVEIRA, C. Interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos em polifarmácia em idosos: uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 24, 2800, 2016.

ROE, C.M., ANDERSON, M.J., SPIVACK, B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. **J Am Geriatr Soc**. 2002; 50(5):836–842.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 2010, 63.1: 136-140..

SCOTT, Ian A. et al. **Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing**. *JAMA internal medicine*, v. 175, n. 5, p. 827-834, 2015.

SEELEY, W.W.; MILLER, B.L. **Dementia**. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SH, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

SMALL, G.W.; RABINS, P.V.; BARRY, P.P. et al. **Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society**. *JAMA*, 278(16):1363–1371, 1997.

TANIGUCHI, C.; GUENGERICH, F.P. **Metabolismo dos fármacos**. *Princípios de farmacologia-A base fisiopatológica da farmacoterapia*, 2009, 46-57.

TAVASSOLI, N.; SOMMET, A.; LAPEYRE-MESTRE, M.; BAGHERI, H.; MONTRASTRUC, J. L. **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 Safety*, v.30, n.11, p.1063-1071, 2007. THOMPSON, J.H. **Interação de drogas**. In: BEVAN, JA. *Fundamentos de farmacologia*. São Paulo, Harper e Row do Brasil, 1979. Cap.4, p.24-9.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Pharmacology: Lippincott illustrated reviews**. 2015.

WYNNE, H. Drug metabolism and ageing. **British Menopause Society Journal**, 11(2), 51-56, 2005.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. **Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation**. *Pharmacology & therapeutics*, 2013, 138.1: 103-141.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Adesão medicamentosa 30, 44, 46, 49, 51, 54, 55, 62, 105, 106, 109  
Anatomic therapeutic chemical 60, 63  
Anticolinesterasicos 89  
Assistência farmacêutica 82, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110  
Avanços em Alzheimer 27

### C

Cognitivo 4, 6, 9, 23, 31, 32, 35, 36, 46, 49, 50, 53, 54, 71, 76, 77, 78, 79, 82, 103  
Comprometimento 3, 4, 15, 16, 30, 31, 35, 36, 46, 49, 50, 53, 56, 71, 76, 77, 78, 79, 81, 103

### D

Doença de Alzheimer 1, 7, 11, 12, 14, 15, 16, 21, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 58, 60, 81, 89, 90, 91, 94, 97, 99, 104, 107, 110, 111, 112  
Drogas anticolinesterasicas 60

### E

Envelhecimento 1, 2, 3, 4, 8, 9, 11, 16, 23, 24, 25, 30, 35, 54, 62, 67, 74, 83, 98, 99, 102, 106, 107

### F

Fatores socioeconômicos 46

### G

Galantamina 27, 32, 33, 49, 51, 54, 60, 63, 65, 66, 70, 75, 76, 78, 80, 89, 95, 104

### I

Idosos 1, 2, 3, 7, 8, 11, 13, 16, 17, 21, 29, 31, 36, 49, 51, 53, 55, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 93, 94, 97, 98, 99, 100, 102, 105, 106, 108  
Interações 2, 11, 31, 33, 34, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 94, 95, 103, 105, 106, 107

### M

Medicamentosas 2, 11, 31, 32, 33, 34, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 65, 67, 69, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 94, 95, 103, 106, 107

### P

PET 15, 22, 23, 24, 25, 26, 38, 45  
Plantas medicinais 43, 55, 57, 82, 89, 93, 94, 95, 110

## **R**

Ressonância magnética 7, 15, 22, 37

## **S**

Souvenaid 27, 28, 40, 41, 44

## **T**

Tratamento 2, 11, 12, 21, 24, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 54, 55, 57, 58, 60, 63, 65, 66, 67, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 85, 89, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 110

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**