

Potenciais interações medicamentosas em pacientes com doença de Alzheimer: um estudo de corte transversal.

Potential drug interactions in patients with Alzheimer's disease: a cross-sectional study.

Gustavo Alves Andrade dos Santos¹

Doutor em Biotecnologia, professor do Centro Universitário do Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial (SENAC), São Paulo, SP.

Claudinei Alves Santana

Mestre em doenças infecciosas e parasitárias, professor do Centro Universitário do Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial (SENAC), São Paulo, SP.

Paulo Celso Pardi

Doutor em Ciências, professor da Faculdade Anhaguera, Guarulhos, SP.

Resumo: *Introdução:* As comorbidades em idosos são especialmente comuns com o avanço da idade, quando uma série de transtornos físicos e mentais passam a ocorrer simultaneamente. A doença de Alzheimer (AD) é a forma mais comum de demência. *Objetivo:* Avaliar as principais interações medicamentosas presentes em prescrições médicas de idosos institucionalizados portadores de DA em instituições de longa permanência (ILPI) quanto ao grau de severidade das mesmas. *Método:* Estudo retrospectivo descritivo analítico por meio de levantamento em prontuários. *Resultados:* Foram avaliadas as prescrições médicas de 51 pacientes idosos em clínica geriátrica na cidade de Cuiabá, MT. Identificamos o risco de miopatia em pacientes sob tratamento com estatinas, além do risco de aumento do intervalo QT em pacientes em uso de donepezila. *Conclusão:* Embora sob regime de tratamento adequado, os idosos com doença de Alzheimer são altamente suscetíveis a interações medicamentosas, como resultado da variedade de medicamentos utilizados associados aos anticolinesterásicos.

Palavras chave: Doença de Alzheimer; interações medicamentosas; anticolinesterásicos.

Abstract: *Background:* Comorbidities in the elderly are especially common with advancing age when a series of physical and mental disorders occur simultaneously. Alzheimer's disease is the most common form of dementia. *Objective:* To evaluate the main drug interactions present in the prescriptions of the elderly institutionalized in a geriatric institution. *Method:* Descriptive retrospective analytical study through the research in the medical records. *Results:* The medical prescriptions of 51 elderly patients were evaluated. We identified the risk of myopathy in patients receiving statins and the risk of increased QT interval in patients taking donepezil. *Conclusion:* Although under adequate treatment, elderly people with Alzheimer's disease are highly susceptible to drug interactions, as a result of the variety of medications used in combination with anticholinesterases.

Keywords: Alzheimer's disease; drug interactions; anticholinesterase.

¹ gusfarma@hotmail.com

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) foi identificada pela primeira vez pelo médico psiquiatra alemão Alois Alzheimer, sendo descrita como uma patologia neurodegenerativa progressiva, caracterizada por perda da memória e prejuízos cognitivos, podendo levar à morte. Normalmente acomete indivíduos acima dos 60 anos de idade. Segundo estimativas, em 2050, mais de 25% da população mundial será idosa, aumentando a prevalência da doença, priorizando assim, o surgimento e a utilização de novas drogas afim de minimizar os prejuízos ou até mesmo evitá-los^{1,2}.

A DA é uma síndrome cerebral degenerativa, de etiologia desconhecida, com componentes neurológicos e neuroquímicos distintos. Interfere na vida do paciente e da família, além de alterar a autonomia e a independência, pois há mudanças importantes e limitações severas^{3,4}.

A demência do tipo DA tem um grande impacto na economia, com custo mundial estimado de 818 bilhões de dólares, sendo previsto um aumento nesse número para um trilhão de dólares até 2018 com sua prevalência e incidência, apresentando crescimento de 35%, comparado à 2010, segundo estimativas de *World Alzheimer Report Updates 2015*. Este custo fica acima, até mesmo, de valores de mercado (faturamento) de companhias como a Apple (742 bilhões de dólares) e o Google (368 bilhões de dólares). Considerando que o número de pessoas que vivem com demência dobra a cada vinte anos, estima-se a ocorrência de 74,7 milhões de casos até 2030 e 131,5 milhões até 2050⁵.

O tratamento farmacológico da DA consiste em terapêutica específica que tem como objetivo reverter os processos patofisiológicos que conduzam à morte neuronal e à demência, abordagem profilática que visa retardar o início da demência, prevenir declínio cognitivo adicional, tratamento dos sintomas e terapia complementar^{6,7}.

Ao tratamento farmacológico da DA associam-se intervenções psicossociais de quatro categorias: terapêutica específica que visa reverter os processos patológicos que acarretam na morte neuronal; abordagem profilática, que tem por objetivo retardar o

início da doença e prevenir o avanço do declínio cognitivo; tratamento dos sintomas, que busca restaurar as capacidades cognitivas e habilidades funcionais mesmo que parcial e/ou provisoriamente; terapêutica complementar, que busca tratar as manifestações não cognitivas da DA como depressão, agressividade e distúrbios do sono⁸.

Para o tratamento da DA leve e moderada são utilizados os inibidores das colinesterases (I-ChE) por se mostrarem eficientes sobre a função cognitiva, comportamentos e atividades diárias⁹. Já em pacientes com DA grave, é utilizado um antagonista não competitivo com afinidade de receptores do tipo N-metil-d-aspartato, o qual promove uma redução da excitotoxicidade neuronal patológica induzida por esse neurotransmissor⁷.

Os fármacos mais utilizados para aumentar a qualidade de vida e retardar a evolução da doença são os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), e a memantina, um antagonista de receptores de glutamato. Os anticolinesterásicos (I-ChE) são os mais utilizados, visam aumentar a concentração de acetilcolina por meio da inibição das enzimas catalíticas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. São representados pelos fármacos: galantamina, donepezil e rivastigmina. A galantamina e o donepezil inibem a acetilcolinesterase reversivelmente, são de ação intermediária e longa respectivamente, o que possibilita uma única administração diária, facilitando a adesão ao tratamento, porém utilizam a via do citocromo P-450, o que pode ocasionar alguns tipos de interações medicamentosas. A rivastigmina por sua vez, inibe também a butirilcolinesterase e age de forma lentamente reversível (pseudo-reversível), é de ação intermediária, porém possui um metabólito ativo, por isso seus efeitos são duradouros, é o único fármaco nessa indicação que é eliminado por via renal, excluindo riscos de hepatotoxicidade. Sua facilidade de administração por via transdérmica (em forma de adesivo) também é seu diferencial¹¹.

Os idosos constituem uma população que apresenta normalmente maior número de doenças. Sendo assim, fazem uso de grande variedade de medicamentos e isso fica ainda mais evidente quando comparados a outros grupos etários. Deve-se des-

tacar que as alterações fisiológicas comuns ao idoso também são fundamentais para que as interações medicamentosas aconteçam em maior quantidade e proporção nessa faixa etária. As alterações mais comuns são a diminuição de produção do suco gástrico, o ritmo de esvaziamento gástrico lento, teor de água total menor, maior teor de tecido adiposo total, redução da quantidade de proteínas plasmáticas, redução da irrigação renal e da filtração glomerular e secreção tubular¹⁶.

Devido ao avanço da idade, o potencial para a ocorrência de interações medicamentosas em idosos é grande. Além disso, outros fatores contribuem para agravar essa situação, como o número de medicamentos em uso e o número de médicos que cuidam do mesmo indivíduo. Em geral, cerca de 10% das interações resultam em eventos clínicos significativos, sendo a morbidade de baixo nível frequentemente observada no idoso¹⁷.

Os idosos são mais vulneráveis ao uso de muitos medicamentos, justificando, dessa forma, maior preocupação com essa população. Nas prescrições médicas para idosos, devem ser consideradas estratégias que visem a redução de problemas clínicos relacionadas às interações medicamentosas¹⁰. A expectativa está no surgimento de novos medicamentos que possam reduzir os riscos de interações medicamentosas¹⁸.

Interação medicamentosa é definida como a utilização de um ou mais fármacos que exercem interferência entre si¹⁹, podendo acarretar a elevação ou diminuição das suas concentrações plasmáticas e propiciando respostas inadequadas em relação ao tratamento.²⁰

Projeções obtidas por correlação entre fatores matemáticos e biológicos em relação às probabilidades de eventos farmacodinâmicos e farmacocinéticos informam que as interações entre dois fármacos podem produzir duas interações e quatro reações adversas, e que oito medicamentos ou mais seriam capazes de gerar mais de 100.000 interações e reações adversas.²¹

Para o auxílio ao profissional de saúde várias classificações de interações medicamentosas foram adotadas como a classificação por Risco A, B, C, D, X ou menor, moderada ou maior.^{21,24}

O potencial impacto negativo de uma interação medicamentosa depende de condição clínica, da idade e da resposta individual de cada paciente, e de características dos medicamentos utilizados como número, índice terapêutico e concentração.^{19, 21}

Nosso estudo buscou identificar quais são as interações medicamentosas de maior impacto clínico em uma clínica de idosos, possibilitando, dessa forma, identificar estratégias para reduzir sua ocorrência, evitando alguns transtornos relacionados a efeitos indesejáveis decorrentes das interações, bem como melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

Método

Estudo retrospectivo descritivo analítico por meio da coleta de dados em instrumento padronizado sobre utilização de medicamentos em pacientes com doença de Alzheimer (DA) provável.

Foram avaliadas as prescrições médicas de 51 pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico comprovado de DA, institucionalizados nos meses de abril e maio de 2015, no Centro de Geriatria do Mato Grosso, na cidade de Cuiabá, uma instituição de longa permanência para idosos (ILPI), destinada à institucionalização de idosos demenciados ou não, de acordo com seu grau de dependência e cognição. O local não atende somente pacientes com DA.

Os critérios de elegibilidade para o diagnóstico de DA foram norteados pela Portaria nº 1.298, de 21 de novembro de 2013, do Ministério da Saúde (Anexo III), que define o conceito de “DA provável” utilizado na descrição metodológica do projeto.

Todos os voluntários da pesquisa, com diagnóstico provável de DA, foram selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão, e de forma randomizada. Antecipadamente, foi feita uma reunião elucidativa dos objetivos da pesquisa para os médicos que contribuiriam para o mesmo. No ato da coleta de dados, todos os voluntários foram codificados numericamente e seus dados protegidos e guardados sob sigilo. A divisão dos grupos quanto ao gênero foi aleatória, seguindo o volume de prontuários avaliados pelo projeto. O cálculo das prevalências foi feito com base no percentual representado pelos grupos.

O instrumento para identificação do tipo de interação quanto à gravidade foi a base Micromedex® *Drug Interactions*, que descreve a gravidade das reações provocadas pelas interações medicamentosas. A análise dos dados foi realizada com o programa estatístico SPSS 17.

Os dados da pesquisa foram tratados estatisticamente com auxílio do *software* GRAPH PAD PRISM 5.0. Aplicamos o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação dos diferentes grupos (concentrações). Foi também aplicado o teste de Kruskal-Wallis para a comparação entre os tempos experimentais. O nível de significância de hipótese de nulidade foi de 5% ($p \leq 0,05$).

O projeto foi aprovado pelo CEP da Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT) sob o número 61668016.5.0000.5541 e contou com recursos próprios dos pesquisadores e com a parceria da ILPI onde foi realizado.

A pesquisa não gerou riscos nem complicações legais para os voluntários.

Resultados

Foram analisados 51 prontuários de pacientes em acompanhamento no ambulatório, com acompanhamento psicológico regular. 48 (94%) não tinham diagnóstico de depressão e 35 (69%) não relatavam dificuldade com o sono. No entanto, 28 (55%) apresentavam dependência nas atividades diárias.

A idade média foi de 79 anos, variando entre 51 e 105 anos. 26 (51%) dos sujeitos eram do sexo masculino.

Verificamos que, do total de pacientes, 42 (82%) utilizavam, no mínimo, um medicamento; no entanto, 37 pacientes (88% do total), tinham prescritos dois ou mais medicamentos com risco de interações medicamentosas.

A polifarmácia fica mais evidente ao se avaliar o restante da distribuição de medicamentos, com 35 pacientes utilizando três ou mais medicamentos; 32 pacientes faziam uso de no mínimo quatro medicamentos e 29 pacientes, utilizavam cinco medicamentos ou mais.

As principais classes farmacológicas encontradas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Proporção (%) de pacientes medicados segundo as classes farmacológicas dos medicamentos prescritos.

<i>Classe farmacológica*</i>	%
Aparelho cardiovascular	69
Sistema nervoso	12
Aparelho digestivo e metabolismo	12
Vários	7

* (Classificação ATC – Anatomical Therapeutic Chemical Code)

Para identificação da composição dos medicamentos, utilizou-se como referencial o Bulário da ANVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>.

Na análise de possíveis interações presentes nos 37 sujeitos utilizando dois ou mais medicamentos, não foram encontradas interações no programa Micromedex.

A prevalência de interações medicamentosas foi de 68%, isto é, em 25 pacientes foram encontradas 48 interações, das quais 26 (54%) classificadas como de gravidade moderada e 22 (46%), como de gravidade maior.

O critério utilizado para classificar as reações provocadas quanto ao tipo de interação medicamentosa foi descrito na metodologia, e embasa-se na seguinte classificação: contraindicada, maior, moderada, menor ou desconhecida.

O grupo que possuía interação de gravidade moderada e maior era composto por 16 (64%) homens com idade média de 79 anos e 9 (36%) mulheres com idade média de 80 anos.

Na análise das interações de gravidade moderada, observou-se que 9 (35%) poderiam impactar o sistema endócrino, 8 (30%) o sistema cardiovascular e 8 (30%) poderiam reduzir diretamente os efeitos dos medicamentos como, por exemplo, a interferência da carbamazepina no aumento do *clearance* da risperidona, ou a diminuição da atividade do clopidogrel por ação da sinvastatina. Nesta interação de gravidade moderada foi possível observar 1 (4%) possível hiponatremia associada a hidroclorotiazida e carbamazepina

As interações medicamentosas de gravidade maior causaram possível impacto em vários sistemas fisiológicos, encontrados na busca do programa Micromedex, conforme Tabela 2.

Tabela 2. Sistemas fisiológicos impactados com as interações medicamentosas, segundo a frequência (%).

<i>Sistema fisiológico</i>	%
Sistema cardiovascular	59
Outros sistemas	18
Musculo esquelético	13
Sistema nervoso	9
Total	100

Na observação específica do fármaco donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer, foram encontradas três interações. Entre donepezila e cilostazol, há ocorrência do prolongamento do intervalo QT, ocorrendo essa mesma situação no uso de formoterol associado a budesonida. Especificamente nesse caso, o sistema fisiológico envolvido é o cardiovascular, com prováveis danos causados ao ritmo do batimento cardíaco. Deve-se realizar monitoramento contínuo e verificação de provável arritmia.

Outra interação importante é entre donepezila e periciazina, favorecendo a diminuição do controle das crises psicóticas, expondo o paciente a manifestações do transtorno psiquiátrico. Nesse caso, o paciente fica mais exposto a alterações comportamentais, tão comuns em fase moderada e avançada da DA, mas que necessita de tratamento efetivo para não expor o paciente a crises de delírio ou mesmo surtos psicóticos.

Discussão

Pasqualetti e colaboradores (2015) alertam para o uso concomitante de antipsicóticos, anticolinesterásicos e ansiolíticos em pacientes com DA e os riscos envolvidos quanto aos resultados das interações medicamentosas²⁹.

Caraci e colaboradores (2017) citam algumas outras drogas com cetoconazol e paroxetina, não identificadas neste estudo, entretanto a Galantamina e o Donepezil são medicamentos utilizados com frequência por pacientes com DA²⁸.

O risco de interações medicamentosas envolvendo a fração microsossomal hepática CYP 450 em pacientes com DA é elevado, especialmente para a CYP3A4, neste caso para o medicamento Donepezil²⁸.

O uso de medicamentos pela população idosa cria um campo fértil para a ocorrência de interações medicamentosas em virtude da elevada prevalência concomitante de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, como a doença de Alzheimer.²⁵ Na população que estudamos, com uma idade média de 79 anos, encontramos presentes doenças crônicas, como diabetes e hipertensão, e elevada utilização de medicamentos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes.

Possível observar também que, em relação ao gênero, no presente estudo existe uma porcentagem levemente maior de homens, o que difere das estimativas do IBGE para o ano de 2017 em todas as faixas etárias superior aos 65 anos.²⁶

Resultados de estudos realizados entre 2004 e 2010 sobre as características demográficas não apontam um perfil específico dos indivíduos em relação ao gênero acometidos por interações medicamentosas.²³ Em nosso estudo 16 (64%) homens estavam sob o risco de serem acometidos por interações medicamentosas moderadas ou maior.

A classificação das interações medicamentosas torna-se uma tarefa difícil na maioria dos casos. Em 12 sujeitos no programa Micromedex não foram encontradas interações, demonstrando a complexidade do tema e a necessidade de utilização de outras fontes.²⁰

Em relação à ocorrência de interações moderadas, observou-se grande risco em virtude de alterações nos sistemas endócrino e cardiovascular, com possível reflexo em dificuldades no controle das doenças crônicas existentes.^{25, 27}

Dentre os resultados das interações, foi possível observar o risco de miopatias, nas interações entre sinvastatina e anlodipino e sinvastatina e risperidona, tendo, como resultado, com eventos desfavoráveis e complicadores para a mobilidade do paciente.

Na análise objetiva do fármaco donepezila, o risco a que o paciente é exposto torna-se elevado, pois, o aumento do intervalo QT pode ocasionar importantes alterações no sistema cardiovascular, impactando a sua qualidade de vida do paciente.²²

Conclusão

Foi possível constatar que as interações medicamentosas envolvendo a farmacoterapia de pacientes

com doença de Alzheimer apresentam-se como um vasto campo de estudo e atenção.

É indiscutível a necessidade e eficácia dos regimes farmacoterapêuticos adotados, diante de uma doença tão insidiosa e progressiva como o Alzheimer, mas o cenário da polifarmácia, aliado aos riscos de interações entre os medicamentos utilizados, requer amplo e contínuo monitoramento, principalmente na população idosa.

Percebemos que as drogas anticolinesterásicas e o inibidor de N-metil D-aspartato, principal terapêutica adotada no tratamento da doença de Alzheimer, interagem de forma importante com outras drogas de suporte, também utilizadas no tratamento, como antipsicóticos e ansiolíticos.

Além disso, os idosos demenciados invariavelmente apresentam outras doenças, como hipertensão e diabetes, obrigando-os a utilizar medicamentos específicos para o controle dessas condições que têm potencial de interagir e promover efeitos indesejáveis.

As alterações cardiovasculares e a redução dos efeitos antipsicóticos representam os maiores riscos nas interações observadas.

Referências

1. Smith MAC. Doença de Alzheimer. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999; 21(Supl 2): 3-7.
2. Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr.* 2008;30(Supl 1).
3. Marins AMF, Hansel CG, Da Silva J. Mudanças de comportamento em idosos com doença de Alzheimer e sobrecarga para o cuidador. *Escola Anna Nery.* 2016; 20(2):352-356.
4. Goldman L, Ausiello D. *Tratado de Medicina Interna.* (24. ed.) Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
5. Alzheimer's Disease International. Report 2015: The global impact of dementia. London. 2015. [Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> Acesso em 20 abr. 2018].
6. Viegas FPD, Simões MCR, Rocha MD, Castelli M R, Moreira MS, Viegas JC. Doença de Alzheimer: caracterização, evolução e implicações do processo neuroinflamatório. *Rev Virtual Quím.* 2011; 3(4):286-306.
7. Guimaraes FM, Diniz BS, Forlenza OV. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease. Amyloid-beta, Tau protein or both? *Dementia & Neuropsychologia.* 2009; 3(3):188-194.
8. Pinto RS, Rodrigues EM, Barros KBN, Vasconcelos LMO, Junior FJG, Lobo PLD et al. Doença de Alzheimer: abordagem farmacoterapêutica. *Boletim Informativo Geum.* 2015; 6(1):16-25.
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para doença de Alzheimer nº 285, julho de 2017. [Internet]. [Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao_PC-DTDoen%C3%A7a_de_Alzheimer_267_17_final_SEC1207.pdf Acesso em 13 jul. 2018].
10. Bueno CS, Oliveira KR, Berlezi EM, Eickhoff HM, Dallepiane LB, Girardon-Perlini NMO et al. Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo programa de atenção ao idoso da Unijuí. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009; 30(3):331-338.
11. Prado CF, Ramps J, Vale JR. *Atualização Terapêutica 2008.* (21. ed.) São Paulo: Artemédicas; 2003.
12. Lima DA. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Revista do Hospital Universitário Pedro Hernesto.* 2008, jan.-jun.; 7:78-85.
13. Inouye K, Oliveira GH. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. *Infarma.* 2004; 15:11-12.
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para doença de Alzheimer. [Internet]. [Disponível <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017-COMPLETA.pdf> Acesso em 1º jul. 2018].
15. Bisson, MP. *Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica.* (2. ed.) São Paulo: Manole; 2007; 371.

16. Araújo RC. Interações Medicamentosas no Idoso. In: Silva P. Farmacologia. (6. ed.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002; p. 162-5.
17. Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. Química Nova. 2016; 39(1):63-80.
18. Osorio CGS. Interações Medicamentosas. In: Fuchs FD; Wannmacher L. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. (4. ed.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.116-118.
19. Bachmann, KA. Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas. (2.ed.) Barueri: Manole; 2006.
20. Sucar, DD. Fundamentos de interações medicamentosas: dos psicofármacos com outros medicamentos da clínica médica. São Paulo: Lemos Editorial; 2011.
21. Pinto, NBF, Vieira LB, Pereira FMV, Reis AMM, Cassiani SHB. Interações medicamentosas em prescrições de idosos hipertensos: prevalência e significância clínica. Rev enferm. 2014, nov.-dez.; 22(6):735-41.
22. Varallo FR, Costa MA, Mastroianni PC. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2013; 34(1):79-85.
23. Micromedex® Solutions. Versão 2.0. [Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/> Acesso em 20 jun. 2017].
24. Rodrigues MCS, Oliveira C. Interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos em polifarmácia em idosos: uma revisão integrativa. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016; 24:e2800. [Internet]. [Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02800.pdf Acesso em 14 ago. 2017].
25. IBGE. Projeção da população do Brasil e das unidades da Federação. 2018. [Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/> Acesso em 14 ago. 2017].
26. Santos JC, Junior MF, Restini CBA. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. Rev Bras Clin Med. São Paulo. 2012; 10(4):308-17.
27. McEneny-King A., Edginton AN, Rao PP. Investigating the binding interactions of the anti-Alzheimer's drug donepezil with CY-P3A4 and P-glycoprotein. Bioorg Med Chem Lett. 2015 jan.; 25(2):297-301. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.11.046.
28. Caraci F, Sultana J., Drago F, Spina E. Clinically relevant drug Interactions with anti-Alzheimer's drugs. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2017;16(4):501-513. doi: 10.2174/1871527316666170303144817
29. Pasqualetti G., Tognini S., Calsolaro V., Polini A., Monzani F. Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. Clin Interv Aging. 2015 set.; 8(10):1457-66. doi: 10.2147/CIA.S87466. eCollection 2015

Recebido em 09/05/2018.

Aceito para publicação em 16/07/2018.