Factors associated with clinically relevant drug-drug interactions with statins in outpatients with coronary artery disease

Jéssica Nathália Domingos dos Santos*
Ronara Camila Souza Groia Veloso*
Marlon Silva Tinoco*
Adriano Max Moreira Reis*

Abstract

The concomitant use of statins with other drugs is quite common and contributes to an increased risk of drug interactions that may become manifested clinically as adverse drug reactions. The objective of the study was to determine the factors associated with clinically relevant drug interactions with drug-drug statins in patients seen at the multiprofessional cardiology outpatient clinic of a university hospital. This was a cross-sectional study conducted with 148 patients. The dependent variable was whether or not there were clinically relevant drug interactions with statins according to the Scientific Statement from the American Heart Association. A logistic regression was performed to analyze the association of the occurrence of clinically relevant drug interactions with statins and independent variables. The median number of drugs used was seven (IQR=3) and the number of cardiovascular drugs was five (IQR=2), where 91.2% (n=135) had polypharmacy. The most prevalent diseases in the studied population were systemic arterial hypertension and dyslipidemia. The median number of diseases was five. The prevalence of clinically relevant drug interactions with statins was 43.2%. A positive association was identified between clinically relevant drug interactions with statins and the number of diseases (OR=4.025; CI=1.895-8.553). All potential drug interactions with simvastatin found were of clinical relevance. The most prevalent interactions were: amlodipine + simvastatin and warfarin + simvastatin. The identification of factors associated with drug interactions allows directing measures to prevent adverse events in more exposed populations, such as those with multiple comorbidities.

Keywords: Drug Interactions. Use of Medicines. Statins. Coronary Artery Disease. Cardiovascular diseases.

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) represent a challenge for public health, and are considered the main cause of death and hospitalizations in Brazil, creating a burden on the Brazilian health system\(^1\). Among CVDs, coronary artery disease (CAD) is one of the most common diseases, which is expected to be the main cause of morbidity and mortality in most developing nations by 2020\(^2\). CADs include stable angina, unstable angina, acute myocardial infarction (AMI), and sudden death.

One of the main modifiable risk factors for CAD is high serum cholesterol levels, especially low-density lipoprotein (LDL)\(^3\). To reverse this situation, national and international guidelines emphasize the importance of the prescription...
and use of statins in reducing LDL, and consequently, for the primary and secondary prevention of cardiovascular events. The use of statins is directly associated with decreased AMI, ischemic stroke, revascularization, cardiovascular mortality, and mortality from all causes\(^3,4\).

Statins are often used concomitantly with other drugs, which contributes to polypharmacy and the occurrence of drug-drug interactions\(^5\). Drug interactions can manifest clinically as adverse drug reactions (ADR) and culminate in negative clinical outcomes related to safety, such as myopathy and rhabdomyolysis\(^6\).

To prevent such outcomes, it is necessary to identify drug-drug interactions early, especially those of clinically relevance (CR-DDI). In 2016, the American Heart Association produced a document that provides recommendations for the management of drug-drug interactions with clinically relevant statins in patients with cardiovascular diseases\(^6\). The realization of studies like this are extremely important since the identification of CR-DDI with statin contributes to the prevention and clinical management of these interactions and their negative outcomes.

Thus, the present study aims to determine the factors associated with clinically relevant drug-drug interactions with statins in patients with coronary artery disease treated at the multiprofessional outpatient cardiology clinic of a university hospital.

**METHODOLOGY**

**Selection and description of participants**

This was a cross-sectional study, carried out in the multiprofessional cardiology outpatient clinic of a public university hospital located in Belo Horizonte, Minas Gerais. Therefore, a convenience sample was included with 148 patients seen at the clinic from April/2018 to February/2019. Patients diagnosed with CAD, using one or more medications, including one statin; and using statins for at least 15 days, were included. As an exclusion criterion, those with verbal communication difficulties.

The data were recorded on a form developed for research purposes, which contained information on socio-demographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics. Data collection included interviewing the patient and complementing the information with clinical characteristics reported in the electronic medical record. The interview was conducted before the pharmaceutical consultation by a researcher not linked to the service. In situations where the medication was administered by another person, this person was also interviewed with the patient.

**Technical information**

The dependent variable was defined as whether or not they have CR-DDI with statins according to the Scientific Statement from the American Heart Association. To determine the prevalence of drug interactions, they were classified according to the IBM Micromedex® Drug Interaction Checking database (electronic version)(7). Drug-drug interactions were classified according to severity, adopting the specifications of Drug-Reax®, as: contraindicated (when drugs are contraindicated for concomitant use); severe (when the interaction can bring risks to the patient’s life and requires immediate medical intervention); or moderate (when the interaction may result in an exacerbation of the patient’s clinical condition or demand a change in therapy). In the present investigation, the interactions defined by Drug-Reax® as mild (when the interaction may have limited clinical effects, without requiring changes in drug therapy) or unknown (when there is no definition of the degree of severity) were not included.

The dose of acetylsalicylic acid was observed for the purpose of identifying interactions involving this drug, since, for certain interactions
involving acetylsalicylic acid, the Drug-Reax® software informs in the clinical management section whether it occurs with doses used for the purpose of analgesia and antipyresis (>300 mg) or for an antiplatelet effect (70-300 mg) (7).

The study's independent variables were socio-demographic data (age, gender and education); clinical data (main diagnosis of cardiovascular diseases, chronic diseases, number of diseases); and pharmacotherapeutic drugs data (prescription drugs, polypharmacy, potential drug interactions). The elderly variable was dichotomized into yes and no, considering elderly individuals ≥ 60 years old.

The research project was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP-MG) under number CAAE 85804818.7.0000.5149 and was developed respecting all the ethical principles contained in Resolution No. 466, of December 12, 2012, about research involving human beings. Participants who agreed to participate in the study read and signed the Informed Consent Form.

Statistical analysis

The information collected was entered into a database created in the Epi-Data® software, version 3.1 by different typists. Descriptive data analysis was performed by determining the frequencies and percentages of categorical variables. For the quantitative variables, measures of central tendency (mean and median) and dispersion measures (standard deviation - SD - and interquartile range - IQR) were performed. The variable number of diseases was dichotomized by the median.

The association between CR-DDI with statin and independent variables was performed by a univariate analysis using Pearson's chi-squared test. In the presence of at least one expected frequency less than five, Fisher's exact test was used. The independent variables that obtained a p value ≤ 0.20 in the univariate analysis were included in the multivariate logistic regression model. In the final model, the variables that maintained a value of p < 0.05 remained. For univariate and multivariate analysis, the magnitude of the association was expressed by the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI).

The likelihood ratio test was used to compare the models. The adequacy of the final models was assessed by the Hosmer and Lemeshow test. Statistical significance was considered when p <0.05. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences® (SPSS®) software, version 25.0.

RESULTS

The present study covered 148 patients, 104 (70.3%) of whom were male. The median age was 62 years and the IQR was 17. The most prevalent chronic diseases were systemic arterial hypertension (SAH) (n=107; 72.3%), dyslipidemia (n=66; 44.6%), and diabetes mellitus (n=49; 33.1%). The median number of diseases was five (IQR=3). The median number of drugs used was 7 (IQR=3) and the number of cardiovascular drugs was five (IQR=2), where 91.2% (n=135) had polypharmacy. The frequency of patients who had potential drug interactions with statins was 85% (n=127). A more detailed description of the studied population is described in Table 1.
Table 1 – Socio-demographic, clinical and pharmacotherapeutic characteristics of the 148 patients with coronary artery disease using statins treated at the cardiology outpatient clinic of a university hospital. Source: Study data. Belo Horizonte, MG, 2019.

| Sociodemographic Characteristics |  |
|----------------------------------|--|
| Male Gender [n, (%)]             | 104 (70.3) |
| Age in years [median (interquartile range - IQR)] | 62 (17) |
| Schooling in years [median (interquartile range - IQR)] | 4 (4) |

| Clinical Characteristics |  |
|-------------------------|--|
| Number of diseases [median (interquartile range - IQR)] | 5 (3) |

| Cardiovascular diagnoses |  |
|-------------------------|--|
| Acute Myocardial Infarction [n, (%)] | 126 (85.2) |
| Arrhythmia [n, (%)] | 35 (23.7) |
| Heart failure [n, (%)] | 29 (19.6) |

| Chronic diseases |  |
|------------------|--|
| Systemic arterial hypertension [n, (%)] | 107 (72.3) |
| Dyslipidemia [n, (%)] | 66 (44.6) |
| Kidney problems [n, (%)] | 26 (38.5) |
| Diabetes Mellitus [n, (%)] | 49 (33.1) |

| Pharmacotherapeutic characteristics |  |
|-------------------------------------|--|
| Polypharmacy [n, (%)] | 135 (91.2) |

Eight types of clinically relevant drug-drug interactions were identified with statin (Table 2), whose total absolute frequency was 75. Simvastatin was the only statin that presented CR-DDI and the interactions with the highest frequency of occurrence were with amlodipine (27) and warfarin (26).

Table 2 – Clinically relevant drug-drug interactions with statins according to the recommendations of the American Heart Association of the 148 patients with coronary artery disease using statins from a cardiology outpatient clinic of a university hospital. Source: Study data. Belo Horizonte, MG, 2019.

| Drug interactions | Potential risk | Clinical management | Absolute frequency |
|-------------------|----------------|---------------------|--------------------|
| Statina Medication | Simvastatin | Increases the plasma concentration of simvastatin and increases the risk of myopathy, including rhabdomyolysis. | Simvastatin dose limit of 20 mg. | 27 |
| Simvastatin Amlodipine | | | |
| Simvastatin Warfarin | It may increase the risk of bleeding and rhabdomyolysis. | Monitor INR, especially when increasing or changing the dose of simvastatin. | 26 |
| Simvastatin Amiodarone | It can significantly increase exposure to simvastatin and risk of myopathy or rhabdomyolysis. | Simvastatin dose limit of 20 mg. | 9 |

*to be continued...*
Table 3 – Univariate and multivariate analysis of factors associated with potential drug interactions with statins classified by the American Heart Association as clinically relevant. Source: Study data. Belo Horizonte, MG, 2019.

| Drug Interactions | Potential risk                                                                 | Clinical management                      | Absolute frequency |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|
| Diltiazem          | It can result in increased serum concentrations of simvastatin and increased risk of myopathy or rhabdomyolysis. | Simvastatin dose limit of 10 mg.          | 7                  |
| Ticagrelor         | It may result in increased plasma concentrations of simvastatin.                | Simvastatin dose limit of 40 mg.          | 2                  |
| Colchicine         | It can increase the risk of myopathy and rhabdomyolysis.                       | Strict monitoring of muscle toxicity.     | 2                  |
| Verapamil          | Increased risk of myopathy or rhabdomyolysis.                                  | Simvastatin dose limit of 10 mg.          | 1                  |
| Cyclosporine       | It may result in an increased risk of myopathy and rhabdomyolysis.             | Avoid concomitant use.                    | 1                  |

Legend: INR: International Normalized Ratio.

In the univariate analysis, a statistically significant positive association was identified between the occurrence of CR-DDI with statins and the following independent variables: age greater than or equal to 60 years, number of diseases greater than five, polypharmacy, as well as having the following health diagnoses: SAH, dyslipidemia, and kidney problems. In the multivariate analysis, the number of diseases >5 showed a positive association with CR-DDI (OR=4.025, CI=1.895-8.553) (Table 3). Therefore, individuals with a number of diseases >5 are at increased risk of CR-DDI with statins.

Table 3 – Univariate and multivariate analysis of factors associated with potential drug interactions with statins classified by the American Heart Association as clinically relevant. Source: Study data. Belo Horizonte, MG, 2019.

| Variable                  | Drug Interaction | Univariate Analysis | Multivariate Analysis |
|---------------------------|------------------|---------------------|-----------------------|
|                           | Yes              | No                  | OR (95% CI)           | OR (95% CI)           | P value | P value |
| Elderly                   | N (%)            | N (%)               |                       |                       |         |         |
| Yes                       | 40 (62.5)        | 30 (47.6)           | 1.833 (0.904-3.620)   | 4.025 (1.895-8.553)   | 0.092   | 0.000   |
| No                        | 24 (37.5)        | 33 (52.4)           | 3.720 (0.918-15.015)  | 4.025 (1.895-8.553)   | 1       | 1       |

Clinical Characteristics

| Number of diseases | Drug Interaction | Univariate Analysis | Multivariate Analysis |
|--------------------|------------------|---------------------|-----------------------|
| > 5                | N (%)            | N (%)               | OR (95% CI)           | OR (95% CI)           | P value | P value |
|                   |                  |                     | 4.025 (1.895-8.553)   | 4.025 (1.895-8.553)   | 0.000   | 0.000   |
| ≤ 5                |                  |                     | 8.553 (1.895-8.553)   | 8.553 (1.895-8.553)   | 1       | 1       |

to be continued...
...continuação - Table 3

| Variable                        | Drug Interaction | Univariate Analysis | Multivariate Analysis |
|---------------------------------|------------------|---------------------|-----------------------|
| Chronic diseases                |                  |                     |                       |
| HAS                             |                  |                     |                       |
| Yes                             | 53 (82.8)        | 38 (60.3)           | 3.170 (1.393-7.215)   | 0.005                | ----- | ----- |
| No                              | 11 (17.2)        | 25 (39.7)           |                       |                       |
| Dyslipidemia                     |                  |                     |                       |
| Yes                             | 30 (46.9)        | 22 (34.9)           | 1.644 (0.805-3.357)   | 0.171                | ----- | ----- |
| No                              | 34,953.1         | 41 (65.1)           |                       |                       |
| Kidney problems                 |                  |                     |                       |
| Yes                             | 17 (26.6)        | 9 (14.3)            | 2.170 (0.884-5.325)   | 0.086                | ----- | ----- |
| No                              | 47 (73.4)        | 54 (85.7)           |                       |                       |
| Pharmacotherapeutic characteristics|                  |                     |                       |
| Polypharmacy                    |                  |                     |                       |
| Yes                             | 57 (89.1)        | 61 (96.8)           | 0.267 (0.053-1.339)   | 0.164                | ----- | ----- |
| No                              | 7 (10.9)         | 2 (3.2)             |                       |                       |

Legend: SAH: Systemic Arterial Hypertension. 1Hosmer-Lemeshow test: 2=3.48; degrees of freedom=6; p=0.25 OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

**DISCUSSION**

The study found a significant association between CR-DDI with statins and number of diseases. CVD patients tend to have multiple diseases reflecting the multimorbidity situation evidenced in a national population-based study carried out in individuals aged 50 years or older, which found an average of 2.66 comorbidities per individual, and systemic arterial hypertension and dyslipidemia were the most prevalent diseases. A study carried out in the population of Florianópolis, SC detected high multimorbidity in a cardiovascular cluster (70% of the individuals in this cluster had three or more morbidities).

The increase in the number of morbidities was directly associated with increasing age in the Brazilian study of multimorbidity. CVDs do not exist in isolation in the elderly, and are associated with multiple comorbidities. Multimorbidity leads to the administration of multiple medications, providing drug-drug interactions, which explains the association between the elderly and CR-DDI with statins, found in the univariate analysis.

Polypharmacy is beneficial in several clinical contexts, but even with this effectiveness, patients using multiple medications need more monitoring, due to the risks of inappropriate drug use and potential drug interactions. A study carried out with adults in Scotland showed that 81% of patients with polypharmacy were exposed to potentially serious drug interactions.

Patients using any statin should be monitored for the occurrence of drug interactions, with greater attention to CR-DDI. The study...
detected a high prevalence of CR-DDI, which can be explained by the characteristics of patients with polypharmacy who were exposed to potentially serious drug interactions. Patients using any statin should be monitored for the occurrence of drug interactions, with greater attention to CR-DDI. The study detected a high prevalence of CR-DDI, which can be explained by the characteristics of the studied hospital, as it assists patients with complex diseases and therapeutic regimes, which require the use of multiple medications. The high prevalence of CR-DDI with statins is in line with previous studies. A study carried out with individuals treated at a community pharmacy with a mean age of 65 years, identified 62 CR-DDI and among them, 29% were with simvastatin; the main interaction found was with amlodipine + simvastatin, which corroborates with the findings of this cohort.

CR-DDI between simvastatin + amlodipine may increase the risk of muscle toxicity (rhabdomyolysis and myopathy) due to the elevated plasma concentrations of simvastatin when used concomitantly with amlodipine. In clinical practice, the interaction of simvastatin and amlodipine can be prevented by adjusting the dose of simvastatin to 20 mg, or by replacing simvastatin with pravastatin or atorvastatin.

The second most frequent CR-DDI identified in the study was between simvastatin + warfarin, which may lead to an increase in the international normalized ratio (INR) and the need to reduce the dose of warfarin. Regarding the concomitant use of warfarin and simvastatin, strict control of the N should be carried out with warfarin dose adjustment whenever necessary for better patient safety.

The CR-DDI identified in the study were only with simvastatin, due to the greater use in the studied sample due to its easy access. It is available free of charge in Primary Health Care or via co-participation in commercial pharmacies through the Programa Aqui Tem Farmácia Popular at a reduced price.

Statins-based CR-DDIs are, in most cases, preventable. To develop a safe statin prescription, knowledge about the mechanisms, magnitude, and potential consequences of these interactions is necessary. Person-centered care demands that drug interactions are more recognized and considered in decision-making, as well as in the prescription of drugs for patients with CVD.

Therefore, the inclusion of the pharmacist in the multidisciplinary team is an important contribution to the safe use of prescribed drugs. Interventions led by pharmacists in hospitals, homes, outpatients clinics, and community settings, mostly involving CVD drugs, have been shown to contribute to a 35% reduction in ADR in the elderly. In addition, the computerization of the prescription process using a program capable of detecting CR-DDI can be a tool to support clinical decisions. In this sense, identifying CR-DDI and its negative outcomes contributes to the implementation of measures that aim to guarantee the effectiveness and safety of the prescribed therapy. In addition, the identification of factors associated with drug interactions allows directing measures to prevent adverse events in more exposed populations, such as those with multiple comorbidities.

The present study has as limitations the retrospective data collection (it may cause bias in the analysis of drug interactions due to the possibility of incomplete data in the medical records) and the fact that the study design does not allow establishing a causal relationship. In addition, there were only drug interactions and not the negative health outcomes of the individuals studied. The sample size and the fact that the sample is of convenience is another limitation of the study, restricting the generalization of the results. On the other hand, the identification of a high frequency of CR-DDI with statins in patients with CAD brings a contribution to clinical practice that can guide actions in the investigated clinic.
CONCLUSION

The occurrence of clinically relevant drug interactions with statins in patients with coronary artery disease showed a positive association with more than five diseases. The frequency of clinically relevant drug interactions with statins was high in patients with coronary artery disease. Simvastatin was the only statin that showed clinically relevant drug interactions and the most frequent interactions were with amlodipine and warfarin.

ABREVIATIONS AND SYMBOLS

REC-MG: Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais
CAD: Coronary Artery Disease
CVD: Cardiovascular Diseases
SD: Standard Deviation
SAH: Systemic Arterial Hypertension
AMI: Acute Myocardial Infarction
CI: Confidence interval
CR-DDI: Drug interactions of clinical relevance
IQR: Interquartile range
LDL: Low density lipoprotein
OR: Odds Ratio
ADR: Adverse Drug Reaction

REFERENCES

1. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. Circulation. 2016; 133(4),422–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
2. Celermajer DS, Chow CK, Manjot E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world. J Am Coll Cardiol. 2012; 60 (14), 1207e1216. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.074. Epub 2012 Aug 1.
3. Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, Chang X, Chan C, Bai Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. Atherosclerosis. 2016, 254, 215-227. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.025.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010. 376(9753), 1670–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
5. Malta DC, Szwarcwald CL. Population-based surveys and monitoring of noncommunicable diseases. Rev Saude Publ. 2017. 51,1S-4S. doi: 10.1590/S1518-8787.201705100sup1ap 1
6. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016.134(21), e468-e495. doi: 10.1161/CIR.0000000000000456
7. IBM Micromedex® Drug Interaction Checking (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 10 mai 2019] Disponível em: https://www.micromedexsolutions.com/.
8. Nunes BP, Batista SRR, Andrade FB, Junior RBS, Lima-Costa MF, Facchini LA. Multimorbidade em indivíduos com 50 anos ou mais de idade: ELSI-Brasil. Rev Saude Publ. 2018. 52 (2), 1-10s. doi: 10.11606/s1518-8787.2018052000637
9. Hoepers, ATC. Prevalência de multimorbidade na população de Florianópolis com idade igual ou superior a 40 anos: clusters e networking das morbiidades [tese]. Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina; 2015. 1-160.
10. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Sallve ME, Horne FF, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2018. 71, 2149–2161. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.022.
11. Schwartz J, Schmader K, Hanlon JT, Abernethy DR, Gray S, Dunbar-Jacob J, et al. Pharmacotherapy in Older Adults with Cardiovascular Disease: Report from an American College of Cardiology, American Geriatrics Society, and National Institute on Aging Workshop. J Am Geriatr Soc. 2019, 67(2), 371-380. doi: 10.1111/jgs.15634.
12. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. Drug safety. 2016. 39 (2), 109-116. doi: 10.1007/s40264-015-0378-5.
13. Ford ES, Ajanu UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kotkoe TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. N Eng J of Med. 2007. 356(23), 2388-2398. doi: 10.1056/NEJMsa053935
14. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug–drug interactions:
population database analysis 1995–2010. BMC Med. 2015. 13 (1), 74. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7
15. Thai M, Hilmer S, Pearson SA, Reeve E, Gnjidic D. Prevalence of potential and clinically relevant statin-drug interactions in frail and robust older inpatients. 2015. 32(10), 849-856. doi: 10.1007/s40266-015-0302-9
16. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonick EM, et al. Potential Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in Well Functioning Community Dwelling Older Adults. J Clin Pharm Ther. 2017. 42(2), 228–233. doi: 10.1111/jcpt.12502.
17. Samardzic I, Benkovic I, Vrca VB. Incidence of statin-drug interactions in Croatian community pharmacy. Pharmazie. 2017. 72(3), 187-191. doi: 10.1691/ph.2017.6855.
18. Nascimento RCRM, Junior AAG, Alvares J, Gomes IC, Godman B, Bennie M, et al. Statin use in Brazil: findings and implications. Curr Med Res Opin. 2018. 34(10), 1809-1817. doi: 10.1007/s40266-018-0302-9
19. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Aqui Tem Farmácia Popular. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/farmacia-popular/sobre-o-programa>. Acesso em: 07 nov. 2019.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 218 p.
21. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS, Najjar SS, et al. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. J Am Coll Cardiol. 2011. 57, 1801–1810. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.014.
22. Omboni S, Caserini M. Effectiveness of pharmacist’s intervention in the management of cardiovascular diseases. Open Heart. 2018. 5(1), e000687. doi:10.1136/openhrt-2017-000687
23. Gray SL, Hart LA, Perera S, Semla TP, Schnader KE, Hanlon JT. Meta-analysis of interventions to reduce adverse drug reactions. J Am Geriatr Soc. 2017. 66, 282–288. doi: 10.1111/jgs.15195
24. Lea M, Rognan SE, Koristovic R, Wyller TB, Molden E. Severity and management of drug–drug interactions in acute geriatric patients. Drugs Aging. 2013. 30(9), 721-727. doi: 10.1007/s40266-013-0091-y.
25. Marusic S, Bacic-Vrca V, Neto PRO, Franić M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug–drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. Eur J Clin Pharmacol. 2013. 69(9), 1717-1724. doi: 10.1007/s00228-013-1531-7

Received in February 2020.
Accepted in November 2020.
Fatores associados a interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas em pacientes ambulatoriais com doença arterial coronariana

Jéssica Nathália Domingos dos Santos*  
Ronara Camila Souza Groia Veloso*  
Marlon Silva Tinoco*  
Adriano Max Moreira Reis*  

Resumo

O uso concomitantemente de estatinas com outros medicamentos é muito frequente e contribui com aumento do risco da ocorrência de interações medicamentosas que podem se manifestar clinicamente como reações adversas a medicamentos. O objetivo do estudo foi determinar os fatores associados a interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas do tipo fármaco-fármaco em pacientes atendidos no ambulatório multiprofissional de cardiologia de um hospital de ensino. Trata-se de um estudo transversal realizado com 148 pacientes. A variável dependente foi ter ou não interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas segundo o Scientific Statement From the American Heart Association. Foi realizada regressão logística para analisar a associação da ocorrência de interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas e variáveis independentes. A mediana do número de medicamentos utilizados foi 7 (IQR =3) e a do número de medicamentos cardiovasculares foi cinco (IQR =2), sendo que 91,2% (n=135) apresentavam polifarmácia. As doenças mais prevalentes na população estudada foram: hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. A mediana do número de doenças foi igual a cinco. A prevalência de interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas foi de 43,2%. Identificou-se associação positiva entre interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas e número de doenças (OR=4,025; IC=1,895-8,553). Todas as interações medicamentosas potenciais com sinvastatina encontradas foram de relevância clínica. As interações mais prevalentes foram: anlodipino + sinvastatina e varfarina + sinvastatina. A identificação de fatores associados às interações medicamentosas permite direcionar medidas para prevenção de eventos adversos em populações mais expostas, como aquelas com múltiplas comorbidades.

Palavras-chaves: Interações de Medicamentos. Uso de Medicamentos. Estatinas. Doença da Artéria Coronariana. Doenças Cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam um desafio para a saúde pública, sendo consideradas a principal causa de morte e internações hospitalares no Brasil, gerando um ônus no sistema de saúde brasileiro. Dentre as DCV, a doença arterial coronariana (DAC) é uma das doenças mais comuns, que se prevê ser a principal causa de morbimortalidade na maioria das nações em desenvolvimento até 2020. As DAC incluem angina estável, angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte súbita.

Um dos principais fatores de risco modificável para as DAC, são os níveis séricos elevados de colesterol, especialmente de lipoproteína de
baixa densidade (LDL)\(^3\). Para reverter este quadro, diretrizes nacionais e internacionais ressaltam a importância da prescrição e utilização de estatinas na redução do LDL, e de modo consequente, para prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. A utilização de estatinas está diretamente associada à diminuição de IAM, acidente vascular encefálico isquêmico, revascularização, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas\(^3,4\).

É frequente a utilização de estatinas concomitantemente com outros medicamentos, o que contribui com a polifarmácia e ocorrência de interações medicamentosas\(^5\). Interações medicamentosas podem se manifestar clinicamente como RAM e culminar em desfechos clínicos negativos relacionados à segurança, tais como miopatia e rabdomiólise\(^6\).

Para a prevenção de tais desfechos, faz-se necessário a identificação precoce das interações medicamentosas, especialmente as interações medicamentosas de relevância clínica (IMRC). A American Heart Association elaborou em 2016 um documento que apresenta recomendações para o manejo de interações fármaco-fármaco com estatinas clinicamente relevantes em pacientes com doenças cardiovasculares\(^6\). A realização de estudos como este é de extrema importância, uma vez que a identificação de IMRC com estatina contribui para a prevenção e manejo clínico dessas interações e seus desfechos negativos.

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo determinar os fatores associados a interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas do tipo fármaco-fármaco em pacientes com doença arterial coronariana atendidos no ambulatório multiprofissional de cardiologia de um hospital de ensino.

**METODOLOGIA**

**Seleção e descrição dos participantes**

Trata-se de um estudo transversal, realizado no ambulatório multiprofissional de cardiologia de um hospital público de ensino localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais. Para tal, elencou-se uma amostra de conveniência com 148 pacientes atendidos no ambulatório no período de abril/2018 a fevereiro/2019. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de DAC, em uso de um ou mais medicamentos, sendo um deles estatina; e em uso de estatinas há pelo menos 15 dias. Como critério de não inclusão utilizou-se dificuldade de comunicação verbal.

Os dados foram registrados em um formulário desenvolvido para fins de pesquisa, que continha informações sobre características sócio demográficas, clínicas e farmacoterápicas. A coleta dos dados compreendeu entrevista ao paciente e complementação das características clínicas no prontuário eletrônico. A entrevista foi realizada antes da consulta farmacêutica por pesquisador não vinculado ao serviço. Em situações onde os medicamentos foram administrados por outra pessoa, esta também foi entrevistada juntamente ao paciente.

**Informações técnicas**

Definiu-se como variável dependente ter ou não IMRC com estatinas segundo o *Scientific Statement From the American Heart Association*. Para determinação da prevalência de interações medicamentosas, estas foram classificadas segundo a base de dados IBM Micromedex® Drug Interaction Checking (electronic version)(7). As interações fármaco-fármaco foram classificadas em relação à gravidade, adotando as especificações do Drug-
RESULTADOS

O presente estudo abrangeu 148 pacientes, sendo 104 (70,3%) do sexo masculino. A mediana da idade foi de 62 anos e o IQR foi de 17. As doenças crônicas mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (n= 107; 72,3%); dislipidemia (n=66; 44,6%) e diabetes mellitus (n= 49; 33,1%). A mediana do número de doenças foi cinco (IQR=3).

A mediana do número de medicamentos utilizados foi 7 (IQR =3) e a do número de medicamentos cardiovasculares foi cinco (IQR =2), sendo que 91,2% (n=135) apresentavam polifarmácia. A frequência de pacientes que apresentaram interações medicamentosas potenciais com estatina foi 85% (n=127).

Uma descrição mais detalhada da população estudada está descrita na Tabela 1.
Tabela 1 – Características sócio demográficas, clínicas e farmacoterápicas dos 148 pacientes com doença arterial coronariana em uso de estatina atendidos no ambulatório de cardiologia de um hospital de ensino. Fonte: Dados do estudo. Belo Horizonte/MG, 2019.

| Características Sócio demográficas |  |
|-----------------------------------|---|
| Gênero Masculino [ n ,(%)]        | 104 (70,3) |
| Idade em anos [mediana (amplitude interquartil - IQR)] | 62 (17) |
| Escolaridade em anos [mediana (amplitude interquartil - IQR)] | 4 (4) |

| Características Clínicas |  |
|-------------------------|---|
| Número de doenças [mediana (amplitude interquartil - IQR)] | 5 (3) |

| Diagnósticos cardiovasculares |  |
|-------------------------------|---|
| Infarto Agudo do Miocardio [n, (%)] | 126 (85,2) |
| Arritmia [n, (%)] | 35 (23,7) |
| Insuficiência cardíaca [n, (%)] | 29 (19,6) |

| Doenças crônicas |  |
|------------------|---|
| Hipertensão arterial sistêmica [ n,(%)] | 107 (72,3) |
| Dislipidemia [ n ,(%)] | 66 (44,6) |
| Problema renal | 26 (38,5) |
| Diabetes Mellitus [ n ,(%)] | 49 (33,1) |

| Características Farmacoterápicas |  |
|---------------------------------|---|
| Polifarmácia [ n ,(%)] | 135 (91,2) |

Identificou-se oito tipos de interações fármaco-fármaco clinicamente relevantes com estatina (Tabela 2), cuja frequência absoluta total foi 75. A sinvastatina foi a única estatina que apresentou IMRC e as interações com maior frequência de ocorrência foram com anlodipino (27) e varfarina (26).

Tabela 2 – Interações medicamentosas de relevância clínica com estatina de acordo com as recomendações da American Heart Association dos 148 pacientes com doença arterial coronariana em uso de estatina de um ambulatório de cardiologia de um hospital de ensino. Fonte: Dados do estudo. Belo Horizonte/MG, 2019.

| Interações medicamentosas | Risco potencial | Manejo clínico | Frequência absoluta |
|---------------------------|-----------------|----------------|---------------------|
| Sinvastatina              | Anlodipino      | Aumenta a concentração plasmática de sinvastatina e aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. | Limite de dose de sinvastatina de 20 mg. | 27 |
|                           | Varfarina       | Pode aumentar o risco de sangramento e rabdomiólise. | Monitorizar RNI, principalmente, quando aumento ou mudança de dose de sinvastatina. | 26 |
|                           | Amiodarona      | Pode aumentar significativamente a exposição à sinvastatina e risco de miopatia ou rabdomiólise. | Limite de dose de sinvastatina de 20 mg. | 9 |

continua...
Tabela 3 – Análise univariada e multivariada dos fatores associados com interações medicamentosas potenciais com estatinas classificadas pela American Heart Association como clinicamente relevantes.

| Interações medicamentosas | Risco potencial | Manejo clínico | Frequência absoluta |
|---------------------------|----------------|---------------|---------------------|
| Diltiazem                 | Pode resultar em aumento das concentrações séricas de simvastatina e risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise. | Limite de dose de simvastatina de 10 mg. | 7 |
| Ticagrelor                | Pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de simvastatina. | Limite de dose de simvastatina de 40 mg. | 2 |
| Colchicina                | Pode aumentar o risco de miopatia e rabdomiólise. | Monitorização rigorosa de toxicidade muscular | 2 |
| Verapamil                 | Aumento do risco de miopatia ou rabdomiólise. | Limite de dose de simvastatina de 10 mg. | 1 |
| Ciclosporina              | Pode resultar no aumento do risco de miopatia e rabdomiólise. | Evitar uso concomitante. | 1 |

Legenda: * RNI: Relação Normatizada Internacional.

Na análise univariada, foi identificada associação positiva estatisticamente significativa entre a ocorrência de IMRC com estatinas e as seguintes variáveis independentes: idade maior ou igual a 60 anos, número de doenças superior a cinco, polifarmácia e ter os seguintes diagnósticos de saúde: HAS, dislipidemia e problema renal. Na análise multivariada, o número de doenças > cinco apresentou associação positiva com IMRC (OR = 4,025, IC = 1,895-8,553) (Tabela 3). Logo, os indivíduos com número de doenças >cinco apresentam maior risco de IMRC com estatinas.

...continuação - Tabela 2

| Variável                  | Interação medicamentosa | Análise univariada | Análise multivariada |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|
|                           | Sim (N (%) )            | Não (N %)          | OR (IC 95%)          | OR (IC 95%) | Valor de p | Valor de p |
| Idoso                     | Sim                     | 40 (62,5)          | 30 (47,6)            | 1,833 (0,904-3,720) | 0,092 | --- |
|                           | Não                     | 24 (37,5)          | 33 (52,4)            | 3,720 | 1 |
| Características Sócio demográficas |                      |                    |                      |                |            |
|                           | Sim                     | 40 (62,5)          | 30 (47,6)            | 1,833 (0,904-3,720) | 0,092 | --- |
|                           | Não                     | 24 (37,5)          | 33 (52,4)            | 3,720 | 1 |
| Características Clínicas |                         |                    |                      |                |            |
| Número de doenças         | > 5                     | 42 (56,8)          | 16 (26,4)            | 4,025 (1,895-8,553) | 0,000 | 4,025 (1,895-8,553) | 0,000 |
|                           | ≤ 5                     | 32 (43,2)          | 47 (74,6)            | 8,553 | 1 |

continua...
### DISCUSSÃO

O estudo detectou associação significativa entre IMRC com estatinas e número de doenças. Pacientes com DCV tendem a apresentar múltiplas doenças refletindo a situação de multimorbidade evidenciada em estudo nacional de base populacional realizado em indivíduos com 50 anos ou mais de idade, que encontrou uma média de 2,66 comorbidades por indivíduo, sendo hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia as doenças mais prevalentes⁸. Estudo realizado na população de Florianópolis-SC detectou elevada multimorbidade em um cluster cardiovascular (70% dos indivíduos deste cluster tinham três ou mais morbidades)⁹.

O aumento do número de morbidades apresentou associação direta com o aumento de idade no estudo brasileiro de multimorbidade⁹. As DCV não existem de forma isolada nos idosos, sendo associadas a múltiplas comorbidades¹⁰,¹¹,¹². A multimorbidade leva a administração de múltiplos medicamentos, propiciando interações medicamentosas, o que explica associação entre idoso e IMRC com estatinas, encontrada na análise univariada.

A polifarmácia é benéfica em vários contextos clínicos¹³, mas mesmo diante dessa efetividade, pacientes em uso de múltiplos medicamentos necessitam de maior monitorização, devido os riscos do uso inadequado dos medicamentos e interações medicamentosas potenciais¹². Estudo realizado com adultos na Escócia evidenciou que 81% dos pacientes com polifarmácia foram expostos a interações medicamentosas potencialmente graves¹⁴.

Os pacientes em uso de estatina devem ser acompanhados quanto a ocorrência de interações medicamentosas, devendo-se ter maior atenção às IMRC⁶,¹³. O estudo detectou

| Variável                | Interação medicamentosa | Análise univariada | Análise multivariada |
|-------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|
| **Doenças Crônicas**    |                         |                    |                      |
| HAS                     |                         |                    |                      |
| Sim                     | 53 (82,8)               | 3,170 (1,393-0,005) | ---                  |
| Não                     | 11 (17,2)               | 7,215              | ---                  |
| **Dislipidemia**        |                         |                    |                      |
| Sim                     | 30 (46,9)               | 1,644 (0,805-0,171)| ---                  |
| Não                     | 34 953,1                | 3,357              | ---                  |
| **Problema renal**      |                         |                    |                      |
| Sim                     | 17 (26,6)               | 2,170 (0,884-0,086)| ---                  |
| Não                     | 47 (73,4)               | 5,325              | ---                  |
| **Características Farmacoterápicas** | | | |
| Polifarmácia            |                         |                    |                      |
| Sim                     | 57 (89,1)               | 0,267 (0,053-0,164)| ---                  |
| Não                     | 7 (10,9)                | 1,339              | *                    |

Legenda: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. 1Teste de Hosmer-Lemeshow: 2=3,48; degrees of freedom=6; p=0,25 OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança.
uma alta prevalência de IMRC, podendo ser explicado pelas características do hospital estudado, pois atende pacientes com doenças e regimes terapêuticos complexos, que demoram o uso de múltiplos medicamentos. A alta prevalência de IMRC com estatinas está em consonância com estudos prévios. Estudo realizado com indivíduos atendidos em farmácia comunitária com média de idade de 65 anos identificou 62 IMRC e dentre elas, 29% foram com sinvastatina, sendo a principal interação encontrada com anlodipino + sinvastatina, o que corrobora com achados desta casuística.

A IMRC entre sinvastatina + anlodipino, pode aumentar o risco de toxicidade muscular (rabdomiólise e miopatia) devido à elevação das concentrações plasmáticas de sinvastatina quando usada de forma concomitante com anlodipino. Na prática clínica, a interação de sinvastatina e anlodipino pode ser prevenida ajustando a dose de sinvastatina para 20 mg, ou substituindo a sinvastatina por pravastatina ou atorvastatina.

A segunda IMRC mais frequente identificada no estudo foi entre sinvastatina + varfarina, podendo acarretar em aumento da relação normalizada internacional (RNI) e necessidade de redução de dose da varfarina. Quanto ao uso concomitante de varfarina e sinvastatina, deve-se realizar um controle rigoroso do RNI com ajuste da dose da varfarina sempre que necessário para melhor segurança do paciente.

As IMRC identificadas no estudo foram apenas com sinvastatina, em virtude da maior utilização na casuística pesquisada devido ao seu acesso facilitado. Encontra-se disponível gratuitamente na Atenção Primária à Saúde ou via coparticipação em farmácias comerciais pelo Programa Aqui Tem Farmácia Popular com preço reduzido.

As IMRC com estatina são, na grande maioria das vezes, evitáveis. Para elaboração de uma prescrição segura de estatina, é necessário conhecimento sobre mecanismos, magnitude e consequências potenciais dessas interações.

O cuidado centrado na pessoa demanda que as interações medicamentosas sejam mais reconhecidas e consideradas na tomada de decisões, e na prescrição de medicamentos para pacientes com DCV.

Para tal, a inserção do farmacêutico na equipe multidisciplinar tem importante contribuição no uso seguro dos medicamentos prescritos. As intervenções lideradas por farmacêuticos em ambientes hospitalares, domiciliares, ambulatoriais e comunitários, em sua maioria envolvendo medicamentos para DCV, demonstraram contribuir para uma redução de 35% de RAM em idosos. Além disso, a informatização da prescrição com o emprego de um programa capaz de detectar IMRC pode ser uma ferramenta de apoio a decisão clínica. Nesse sentido, identificar IMRC e seus desfechos negativos contribui para implementação de medidas que visam garantir a efetividade e segurança da terapia prescrita. Além disso, a identificação de fatores associados às interações medicamentosas permite direcionar medidas para prevenção de eventos adversos em populações mais expostas, como aquelas com múltiplas comorbidades.

O presente estudo apresenta como limitações a coleta retrospectiva dos dados (pode acarretar viés na análise das interações medicamentosas devido à impossibilidade de dados incompletos nos prontuários) e o fato do desenho do estudo não possibilitar estabelecer relação de causalidade. Além disso, verificou-se somente as interações medicamentosas e não os desfechos negativos na saúde dos indivíduos estudados. O tamanho amostral e o fato da amostra ser de conveniência é outra limitação do estudo, restringindo a generalização dos resultados. Por outro lado, a identificação de uma frequência elevada de IMRC com estatinas em pacientes com DAC traz contribuição para a prática clínica que pode direcionar ações no ambulatório investigado.
CONCLUSÃO

A ocorrência de interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas em pacientes com doença arterial coronariana apresentou associação positiva com número de doenças maior que cinco. A frequência de interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas foi elevada nos pacientes com doença arterial coronariana. A simvastatina foi a única estatina que apresentou interação medicamentosas de relevância clínica com estatina e as interações com maior frequência de ocorrência foram com anlodipino e warfarina.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

COEP-MG: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
DAC: Doença Arterial Coronariana
DCV: Doenças Cardiovasculares
DP: Desvio padrão
HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM: Infarto Agudo do Miocárdio
IC: Intervalo de confiança
IMRC: Interações medicamentosas de relevância clínica
IQR: Intervalo interquartil
LDL: Lipoproteína de baixa densidade
OR: Odds Ratio
RAM: Reação Adversa a Medicamento

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. Circulation. 2016. 133(4);422-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
2. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world. J Am Coll Cardiol. 2012. 60(14), 1207e1216. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.074. Epub 2012 Aug 1.
3. Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, Chang X, Chan C, Bai Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. Atherosclerosis. 2016. 254, 215-227. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.025.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010. 376(9753), 1670–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
5. Malta DC, Szwarcwald CL. Population-based surveys and monitoring of noncommunicable diseases. Rev Saude Publ. 2017. 51,1S-4S. doi: 10.1590/S1518-8787.201705100supl1ap 1
6. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016.134(21), e468-e495. doi: 10.1161/CIR.0000000000000456
7. IBM Micromedex® Drug Interaction Checking (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 10 mai 2019] Disponível em: https://www.micromedexsolutions.com/.
8. Nunes BP, Batista SRR, Andrade FB, Junior RBS, Lima-Costa MF, Facchini LA. Multimorbidade em indivíduos com 50 anos ou mais de idade: ELSI-Brasil. Rev Saude Publ. 2018. 52 (2), 1-10s. doi: 10.11606/s1518-8787.2018052000637
9. Hoepers, ATC. Prevalência de multimorbidade na população de Florianópolis com idade igual ou superior a 40 anos: clusters e networking das morbidades [tese]. Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina; 2015. 1-160.
10. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salve ME, Horne FF, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2018. 71, 2149–2161. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.022.
11. Schwartz J, Schmader K, Hanlon JT, Abernethy DR, Gray S, Dunbar-Jacob J, et al. Pharmacotherapy in Older Adults with Cardiovascular Disease: Report from an American College of Cardiology, American Geriatrics Society, and National Institute on Aging Workshop. J Am Geriatr Soc. 2019. 67(2), 371-380. doi: 10.1111/jgs.15634.
12. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. Drug safety. 2016. 39 (2), 109-116. doi: 10.1007/s40264-015-0378-5.
13. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kotkte TE, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. N Engl J of Med. 2007. 356(23), 2388-2398. doi: 10.1056/NEJMsa053935
14. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug–drug interactions:
15. Thai M, Hilmer S, Pearson SA, Reeve E, Gnjidic D. Prevalence of potential and clinically relevant statin-drug interactions in frail and robust older inpatients. 2015. 32(10), 849-856. doi: 10.1007/s40266-015-0302-9
16. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonsick EM, et al. Potential Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in Well Functioning Community Dwelling Older Adults. J Clin Pharm Ther. 2017. 42(2), 228–233. doi: 10.1111/jcpt.12502.
17. Samardzic I, Benkovic I, Vrca VB. Incidence of statin-drug interactions in Croatian community pharmacy. Pharmazie. 2017. 72(3),187-191. doi: 10.1691/ph.2017.6855.
18. Nascimento RCRM, Junior AAG, Alvares J, Gomes IC, Godman B, Bennie M, et al. Statin use in Brazil: findings and implications. Curr Med Res Opin. 2018. 34(10), 1809-1817. doi: 10.1080/03007995.2018.1451312
19. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Aqui Tem Farmácia Popular. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/farmacia-popular/sobre-o-programa>. Acesso em: 07 nov. 2019.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 218 p.
21. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS, Najjar SS, et al. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. J Am Coll Cardiol. 2011. 57, 1801–1810. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.014.
22. Omboni S, Caserini M. Effectiveness of pharmacist’s intervention in the management of cardiovascular diseases. Open Heart. 2018. 5(1), e000687. doi:10.1136/openhrt-2017-000687
23. Gray SL, Hart LA, Perera S, Semla TP, Schmader KE, Hanlon JT. Meta-analysis of interventions to reduce adverse drug reactions. J Am Geriatr Soc. 2017. 66, 282–288. doi: 10.1111/jgs.15195
24. Lea M, Rognan SE, Koristovic R, Wyller TB, Molden E. Severity and management of drug–drug interactions in acute geriatric patients. Drugs Aging. 2013. 30(9), 721-727. doi: 10.1007/s40266-013-0091-y.
25. Marusic S, Bacic-Vrca V, Neto PRO, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug–drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. Eur J Clin Pharmacol. 2013. 69(9), 1717-1724. doi: 10.1007/s00228-013-1531-7

Recebido em fevereiro de 2019.
Aceito em novembro de 2020.