

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 as interações medicamentosas permitem 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 brasileiro¹. 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 2020². 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

DOI: 10.15343/0104-7809.202044506514

*Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte / MG, Brasil.
E-mail: rgroia@yahoo.com.br

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 medicamentosas⁵. Interações medicamentosas podem se manifestar clinicamente como RAM e culminar em desfechos clínicos negativos relacionados à segurança, tais como miopatia e rabdomiólise⁶.

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 cardiovasculares⁶. 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-

Reax®: contraindicada (quando os medicamentos são contraindicados para uso concomitante); grave (quando a interação pode trazer riscos à vida do paciente e requer intervenção médica imediata); moderada (quando a interação pode resultar em exacerbação da condição clínica do paciente ou demandar alteração da terapia). Na presente investigação, não foram incluídas as interações definidas pelo Drug-Reax® como leve (quando a interação pode ter efeitos clínicos limitados, sem demandar alterações na terapia medicamentosa) ou desconhecida (quando não tem definição do grau de gravidade).

A dose de ácido acetilsalicílico foi observada para fins de identificação das interações envolvendo esse medicamento, uma vez que, para determinadas interações envolvendo o ácido acetilsalicílico, o software Drug-Reax® informa na seção manejo clínico se a mesma ocorre com doses utilizadas para fins de analgesia e antipirese (>300 mg) ou para efeito antiagregante plaquetário (70-300 mg)⁷.

As variáveis independentes do estudo foram sócio demográficas (idade, gênero e escolaridade); clínicas (diagnóstico principal das doenças cardiovasculares, doenças crônicas, número de doenças); farmacoterápicas (medicamentos prescritos, polifarmácia, interações medicamentosas potenciais). A variável idoso foi dicotomizada em sim e não, considerando idosos os indivíduos com idade ≥ 60 anos.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-MG) sob o número CAAE 85804818.7.0000.5149 e foi desenvolvido respeitando todos os princípios éticos constantes da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012,

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

sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Os participantes que concordaram em participar do estudo leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Análise estatística

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados criado no software Epi-Data®, versão 3.1 por digitadores distintos. A análise descritiva dos dados foi realizada determinando as frequências e porcentagens das variáveis categóricas. Para as variáveis quantitativas, foi realizada medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão - DP - e intervalo interquartil - IQR). A variável número de doenças foi dicotomizada pela mediana.

A associação entre IMRC com estatina e variáveis independentes foi realizada por meio de análise univariada utilizando-se o teste de qui-quadrado de Pearson. Na presença de pelo menos uma frequência esperada menor que cinco, foi utilizado o teste exato de Fisher. As variáveis independentes que obtiveram um valor de $p \leq 0,20$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. No modelo final, permaneceram as variáveis que mantiveram um valor de $p < 0,05$. Para análise univariada e multivariada, a magnitude da associação foi expressa pelo odds ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Foi utilizado o teste de razão de verossimilhança para comparar os modelos. A adequação dos modelos finais foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow. A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no software *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®), versão 25.0.

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 Miocárdio [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	
Estatina	Medicamento			
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...

...continuação - Tabela 2

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

Legenda: ¹ RNI: Relação Normalizada 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.

Tabela 3 – Análise univariada e multivariada dos fatores associados com interações medicamentosas potenciais com estatinas classificadas pela American Heart Association como clinicamente relevantes. Fonte: Dados do estudo. Belo Horizonte/MG, 2019.

Variável	Interação medicamentosa		Análise univariada		Análise multivariada	
	Sim N (%)	Não N (%)	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Características Sócio demográficas						
Idoso						
Sim	40 (62,5)	30 (47,6)	1,833 (0,904-	0,092	---(IC 95%)	----
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-	0,000	4,025 (1,895-	0,000
≤ 5	32 (43,2)	47 (74,6)	8,553)			
1						

continua...

...continuação - Tabela 3

Variável	Interação medicamentosa		Análise univariada		Análise multivariada	
Doenças Crônicas						
HAS						
Sim	53 (82,8)	38 (60,3)	3,170 (1,393-	0,005	----	----
Não	11 (17,2)	25 (39,7)	7,215)			
Dislipidemia						
1						
Sim	30 (46,9)	22 (34,9)	1,644 (0,805-	0,171	----	----
Não	34 953,1)	41 (65,1)	3,357)			
1						
Problema renal						
Sim	17 (26,6)	9 (14,3)	2,170 (0,884-	0,086	---	---
Não	47 (73,4)	54 (85,7)	5,325)			
Polifarmácia						
1						
Sim	57 (89,1)	61 (96,8)	0,267 (0,053-	0,164	---	---
Não	7 (10,9)	2 (3,2)	1,339)	*		
1						

Legenda: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. 1 Teste de Hosmer-Lemeshow: 2=3,48; degrees of freedom=6; p=0.25 OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança.

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 comorbidades^{10,11,12}.

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 as IMRC^{6,13}. O estudo detectou

uma alta prevalência de IMRC, podendo ser explicado pelas características do hospital estudado, pois atende pacientes com doenças e regimes terapêuticos complexos, que demandam o uso de múltiplos medicamentos. A alta prevalência de IMRC com estatinas está em consonância com estudos prévios^{15,16}. 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 casuística¹⁷.

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 atorvastatina⁶.

A segunda IMRC mais frequente identificada no estudo foi entre sinvastatina + varfarina, podendo acarretar em aumento da relação normatizada internacional (RNI) e necessidade de redução de dose da varfarina⁶. 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 paciente⁶.

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 a Saúde ou via coparticipação em farmácias comerciais pelo Programa Aqui Tem Farmácia Popular com preço reduzido^{18,19,20}.

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 interações⁶. 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^{5,21}.

Para tal, a inserção do farmacêutico na equipe multidisciplinar tem importante contribuição no uso seguro dos medicamentos prescritos^{17,22}. 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 idosos²³. 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^{24,25}. 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 as interações medicamentosas permitem 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 possibilidade 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 sinvastatina 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 varfarina.

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, Bhalra 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, Salive 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, Kottke 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, 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.