

- [Login](#)
- [Registrar-se](#)



Publicação Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro

Original

Interações Medicamentosas em Pacientes Coronariopatas | Drug Interactions in Patients with Coronary Artery Disease

Autores: Silvia Regina Secoli, Naurly de Jesus Danzi, Francisco Fabio Ferreira de Lima, Geraldo Lorenzi Filho, Luiz Antonio Machado Cesar

Introdução

As interações medicamentosas estão entre as principais causas de eventos adversos relacionados a medicamentos, estimando-se que 6-10% sejam decorrentes de combinações inadequadas^{1,2}. O termo interação medicamentosa (IM) pode ser definido como a ação de uma medicação sobre o efeito terapêutico de outra medicação. O medicamento que interfere no mecanismo de ação de outro é denominado precipitante, e o agente cuja ação farmacológica ou concentração foi alterada, denominado objeto^{3,4}. Essas interações podem resultar no aumento ou na redução do efeito terapêutico esperado e/ou no aparecimento de efeitos adversos^{3,4}.

Indivíduos com doenças cardiovasculares frequentemente apresentam múltiplas comorbidades, sendo expostos a regimes terapêuticos complexos e por tempo prolongado. Nesse contexto, as IM aumentam exponencialmente de acordo com o número de medicamentos coadministrados e com as características farmacológicas dos medicamentos³⁻⁷. Por exemplo, uma investigação realizada em hospital universitário apontou prevalência de 87% de IM em prescrições da cardiologia⁸. Em indivíduos hipertensos observou-se que 74% apresentaram pelo menos uma IM, sendo que para 35% destes a interação foi grave⁹. No tratamento da DAC, a combinação de medicamentos é muitas vezes utilizada como estratégia terapêutica. Entretanto, tais combinações podem resultar em efeitos adversos que podem passar despercebidos ou serem tratados como manifestações isoladas.

A IM pode ter implicações clínicas à medida que modificam o perfil de eficácia e segurança dos medicamentos. Entre os medicamentos potencialmente interativos envolvidos em IM, os

cardiovasculares como antianginosos, antiagregantes plaquetários e estatinas ocupam lugar de destaque^{6,7,9-12}, muitos deles essenciais para o tratamento da DAC^{10,13}.

Considerando que o manejo das IM é baseado no reconhecimento do potencial interativo dos medicamentos; que a prevalência representa um indicador nas discussões acerca de medidas necessárias para reduzir os desfechos adversos associados às IM, o objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de IM potenciais em pacientes coronariopatas e analisá-las quanto ao nível de gravidade, implicações clínicas potenciais e nível de risco de terapia combinada em um grupo de pacientes consecutivos, avaliados em ambulatório de hospital cardiológico terciário de alta complexidade.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal realizado com pacientes atendidos em ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Foram incluídos os pacientes com idade entre 40-70 anos com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica eletiva, selecionados consecutivamente, atendidos no período de março a dezembro de 2006 no ambulatório de coronariopatia crônica.

A partir da análise das receitas elaborou-se uma lista com todos os medicamentos, categorizando-os de acordo com a Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification¹⁴ – ATC. A estrutura da classificação ATC é dividida em cinco níveis, sendo o primeiro nível subdividido em 14 grupos anatômicos principais. Os níveis 2 e 3 correspondem aos subgrupos terapêuticos/ farmacológicos; o nível 4 representa o grupo terapêutico/ farmacológico/ químico e o último aponta a substância química (nível 5)¹⁴. Neste estudo utilizou-se o nível 4 para a análise da dupla de medicamentos.

O termo IM potencial (IMP) utilizado neste estudo refere-se à possibilidade de um medicamento alterar a intensidade do efeito farmacológico de outro, presente na terapia⁶. As IMP foram classificadas segundo o nível de gravidade em: maior, moderada e menor. A gravidade maior provoca efeitos, que podem resultar em morte, hospitalização, injúria permanente do paciente ou insucesso terapêutico. No nível moderado, há necessidade de intervenções médicas para tratamento dos efeitos adversos. No impacto classificado como menor, os efeitos podem ser tolerados, na maioria dos casos, e não requerem intervenções médicas⁴.

Na terapia combinada o risco foi classificado em cinco níveis: A: não há conhecimento de ocorrência de IM; B: nenhuma conduta terapêutica é necessária; C: monitorar a terapia; D: considerar modificação da terapia e X: evitar a terapia combinada com os agentes analisados³. Utilizou-se análise descritiva para os dados relativos à amostra e ao perfil das IMP.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPpesq), do HCFMUSP, sob o n°168/06. Obteve-se de cada paciente a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Foram avaliados 90 pacientes, cujas características clínicas estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade foi 59,4 anos (dp±9,9) e a utilização de 6,6 medicamentos/dia (dp±2,0). Todos os pacientes recebiam, ao menos, três medicamentos ao dia e 96,7% (n=87) foram expostos à polifarmácia, ou seja,

recebiam cinco ou mais medicamentos/dia (Figura 1).

Tabela 1

Características dos pacientes estudados

Características	n	%
Sexo		
Masculino	68	75,6
Diagnóstico		
Hipertensão arterial	68	75,6
Infarto agudo do miocárdio	61	67,8
Diabetes mellitus	38	42,2
Acidente vascular encefálico	10	11,1
Índice de massa corporal (IMC)		
Normal*	15	16,7
Sobrepeso†	36	40,0
Obeso‡	39	43,3

* IMC entre 19 e 24,9; † IMC entre 25 e 29,9; ‡ IMC acima de 30

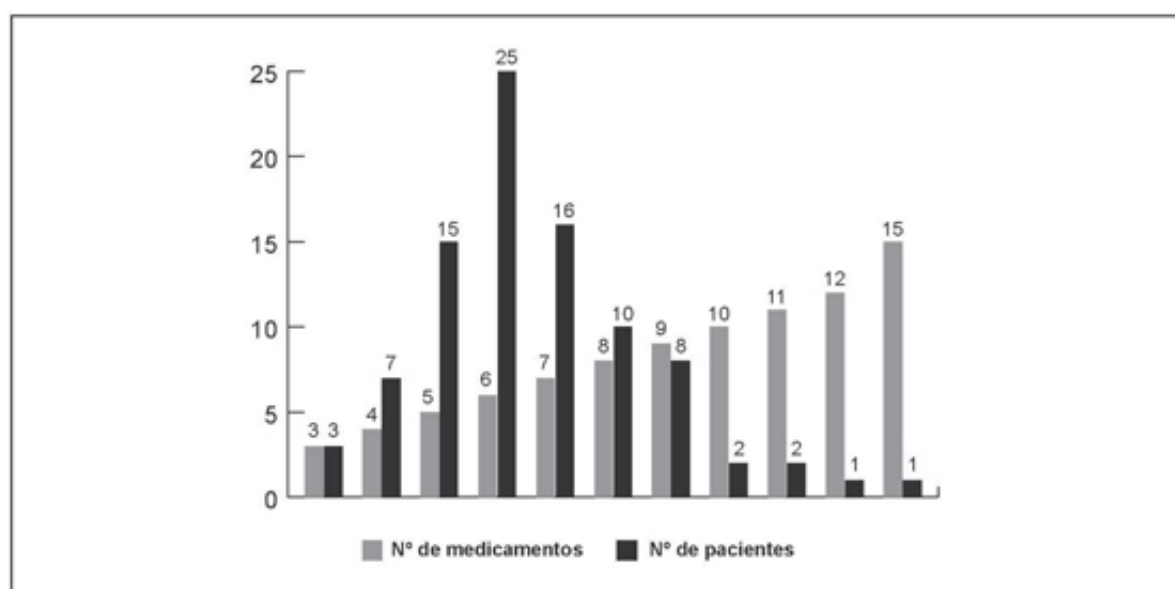


Figura 1
Distribuição dos pacientes de acordo com o número de medicamentos utilizados em 24 horas

Nas prescrições, identificaram-se 54 medicamentos distintos, dentre os quais: ácido acetilsalicílico – AAS (94,4%), estatinas (91,1%), betabloqueadores (91,1%) e os Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (79,9%). A maioria dos medicamentos apresentava potencial interativo, sendo 39,9% objeto das IM (n=21) e 35,2% precipitador (n=19).

A prevalência de IMP na amostra foi 93,3%. Na análise de interação entre dois medicamentos, considerando-se a classe terapêutica, foram identificados 30 IMP, sendo que 43,3% (n=13) foram

observadas com uso dos betabloqueadores, 26,7% (n=8) com uso dos IECA, 20% (n=6) entre o uso de estatinas e 10% nos diuréticos.

Na classe terapêutica dos betabloqueadores, a implicação clínica potencial prevalente entre os pacientes foi o risco para redução da eficácia do próprio betabloqueador (63,3%). Observou-se que as IMP apresentaram gravidade moderada (76,9%; n=10), cuja combinação necessitava de monitoramento da terapia (61,5%; n=8) (Tabela 2).

Tabela 2

Interações medicamentosas potenciais dos betabloqueadores: implicações clínicas, nível de gravidade e de risco de terapia combinada

Interações medicamentosas	Pacientes (n)	Pacientes (%)	Implicações clínicas	Nível de gravidade	Nível de risco terapia
β-Bloqueador + AAS	57	63,3	↓ ação do β-bloqueador	Moderado	ND
β-Bloqueador + anlodipina	25	27,8	risco de bradicardia / bloqueio AV	Moderado	B
β-Bloqueador + insulina	8	8,9	alterações glicêmicas (↓ ou ↑ glicemia)	Moderado	C
β-Bloqueador + diazepam	4	4,4	↑ nível sérico do diazepam	Menor	B
β-Bloqueador + digoxina	3	3,3	↑ nível sérico da digoxina	Moderado	C
β-Bloqueador + ranitidina	2	2,2	↑ nível sérico da ranitidina	Moderado	C
β-Bloqueador + amiodarona	2	2,2	↑ nível sérico do β-bloqueador	Maior	D
β-Bloqueador + fenobabital	2	2,2	↑ biodisponibilidade do β-bloqueador	Moderado	C
β-Bloqueador + clonidina	1	1,1	hipertensão rebote	Maior	D
β-Bloqueador + diltiazem	1	1,1	risco de bradicardia / bloqueio AV	Moderado	C
β-Bloqueador + fenitoína	1	1,1	↓ biodisponibilidade do β-bloqueador	Moderado	C
β-Bloqueador + fluoxetina	1	1,1	↑ nível sérico do β-bloqueador	Moderado	C
β-Bloqueador + omeprazol	1	1,1	↑ nível sérico do β-bloqueador	Moderado	C

ND=informação não disponível; B=nenhuma conduta terapêutica; C=monitorar terapia; D=modificar terapia

Entre a classe terapêutica dos IECA, a implicação clínica potencial predominante nos pacientes foi o aumento da ação hipotensora desses agentes (52,1%), sendo as IMP classificadas como moderadas (87,5%; n=7) e a metade (50%; n=4) sem necessidade de conduta terapêutica específica (Tabela 3).

Tabela 3

Interações medicamentosas potenciais dos inibidores da enzima conversora de angiotensina: implicações clínicas, nível de gravidade e de risco de terapia combinada

Interações medicamentosas	Pacientes (n)	Pacientes (%)	Implicações clínicas	Nível de gravidade	Nível de risco terapia
IECA + AAS	58	64,4	↓ ação do IECA	Moderado	C
IECA + hidroclorotiazida	23	25,5	↑ ação anti-hipertensiva do IECA	Moderado	C
IECA + anlodipina	22	24,4	↑ ação anti-hipertensiva do IECA	Moderado	B
IECA + espironolactona	9	10,0	↑ níveis séricos de potássio	Moderado	B
IECA + furosemida	6	6,7	↑ ação hipotensora e nefrotoxicidade	Moderado	B
IECA + diltiazem	2	2,2	↑ ação anti-hipertensiva do IECA	Moderado	B
IECA + alopurinol	1	1,1	risco de reação de hipersensibilidade	Maior	D
IECA + amiodarona	1	1,1	↓ nível sérico do IECA	Moderado	C

B=nenhuma conduta terapêutica; C=monitorar terapia; D=modificar terapia

AAS=ácido acetilsalicílico; IECA=inibidores da enzima conversora de angiotensina

No grupo dos inibidores da HMGCoA redutase, a IMP mais frequente foi entre estatinas+omeprazol (12,2%).

Observou-se que 83,3% das IMP foram de gravidade moderada e metade necessitava monitoramento ou modificação do regime terapêutico (Tabela 4).

Tabela 4

Interações medicamentosas potenciais dos inibidores da HMGCoA redutase: implicações clínicas, nível de gravidade e de risco de terapia combinada

Interações medicamentosas	Pacientes (n) (%)		Implicações clínicas	Nível de gravidade	Nível de risco terapia
Estatinas + Omeprazol	11	12,2	↓ Metabolismo do antilipidêmico	Moderado	C
Estatinas + Digoxina	3	3,3	Risco de intoxicação digitalica	Moderado	C
Estatinas + Amiodarona	3	3,3	Risco de miopatia, rabdomiólise	Moderado	C
Estatinas + Diltiazem	2	2,2	Risco de miopatia, rabdomiólise	Moderado	D
Estatinas + Fibratos	1	1,1	Risco de miopatia, rabdomiólise	Moderado	D
Estatinas + Fenitoína	1	1,1	↓ níveis séricos do antilipidêmico	Moderado	D

B=nenhuma conduta terapêutica; C=monitorar terapia; D=modificar terapia

HMGCoA=enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase

Entre os diuréticos, verificaram-se três IMP: furosemida+fenitoína (1,1%), furosemida+digoxina (1,1%), espironolactona+digoxina (3,3%), sendo as duas primeiras encontradas no mesmo paciente. Duas das IMP causam alteração dos níveis séricos da digoxina, podendo predispor o paciente à intoxicação digitalica. Todas apresentam gravidade moderada, requerendo monitoramento da terapia (nível C) (Tabela 5).

Tabela 5

Interações medicamentosas potenciais (n=30) por gravidade e nível de risco de terapia combinada

Classificação	Interações Medicamentosas (n)	(%)
Gravidade		
Maior	4	13,3
Moderada	25	83,4
Menor	1	3,3
Nível de risco de terapia combinada		
B: Nenhuma conduta terapêutica é necessária	7	23,3
C: Monitorar a terapia	16	53,4
D: Considerar modificação da terapia	6	20,0
Informação não disponível	1	3,3

A maioria das IMP, independente da classe terapêutica do medicamento envolvido, foi classificada como moderada (83,4%), cuja conduta a ser implementada é o monitoramento da terapia (53,4%).

Discussão

Os achados deste estudo fornecem evidências para a grande probabilidade de ocorrência de IM em pacientes com DAC, cuja prevalência foi 93,3% na amostra estudada. As principais classes envolvidas nas interações de gravidade moderada, em que há necessidade de intervenções para tratamento dos efeitos adversos, foram os betabloqueadores e os IECA. Muitas das combinações integravam protocolos bem estabelecidos no tratamento da DAC.

A prevalência de IMP identificada no presente estudo foi maior do que a encontrada em investigação prévia conduzida com pacientes com DAC oriundos da comunidade (37%)¹⁰. A prevalência maior observada, muito provavelmente, encontra-se relacionada à condição clínica grave dos pacientes candidatos à revascularização do miocárdio. A polifarmácia foi comum no presente estudo e per se aumenta o risco de IM, especialmente quando há sobreposição de fatores como presença de comorbidades e uso de medicamentos potencialmente interativos como os identificados neste estudo^{6,7,15}.

Inúmeras combinações, identificadas como IMP, são usadas como estratégia terapêutica segundo as Diretrizes de Doença Coronariana Crônica e Angina Estável¹³, com graus de recomendação I ou II e níveis de evidência A ou B¹³. Considerando a alta frequência de uso, os betabloqueadores e os IECA foram as classes terapêuticas mais envolvidas nas interações. Em ambas, a IMP prevalente ocorreu com o AAS (IECA + AAS e betabloqueadores + AAS), cuja implicação clínica potencial é a diminuição dos efeitos dos agentes cardiovasculares, de gravidade moderada⁴. O AAS representa o antiagregante plaquetário de excelência, com alto nível de evidência (nível A), devendo ser sempre incluído na prescrição, com exceção de raros casos de contraindicação ou alta probabilidade de sangramento do trato gastrointestinal ou geniturinário¹³.

No que se refere à IMP entre IECA + AAS, apesar da descrição clássica na literatura dos efeitos antagônicos dos agentes, os achados que apontam a neutralização dos efeitos hemodinâmicos e pulmonares dos IECA pelo AAS, ou seja, que sustentam a evidência de uma interação adversa, são insuficientes¹⁶.

As interações entre IECA + diurético tiazídico ou de alça são bem documentadas e em estudo prévio foram também identificadas em 13,4% dos pacientes com alta hospitalar¹⁷. A hipotensão postural representa a principal implicação clínica e embora esse problema seja mais comumente observado na combinação dos IECA e diuréticos de alça, a hipotensão na primeira dose é comum em pacientes que apresentam depleção de sódio ou hipovolemia devido ao uso do diurético ou restrição de sódio. Porém, essas combinações são utilizadas na clínica no intuito de melhorar o controle da pressão e reduzir os efeitos metabólicos adversos da terapia com diurético, no que se refere à homeostase do potássio e do magnésio^{12,18,19}.

Os betabloqueadores foram responsáveis por 43,3% das IM, achado bastante coerente, tendo em vista que usados em monoterapia ou combinados com nitratos e/ou bloqueadores de canais de cálcio representam os medicamentos de primeira escolha na terapia da DAC. A associação entre betabloqueador e anlodipina, apesar do risco de efeitos adversos como bradicardia ou bloqueio AV, mostra-se bastante benéfica na clínica devido à ação relaxante na musculatura lisa vascular. Esse relaxamento não afeta a velocidade de condução atrioventricular, porém aumenta a frequência cardíaca, compondo, assim, a terapia com os betabloqueadores de modo positivo. Os bloqueadores de canais de cálcio são eficazes na redução da isquemia miocárdica^{13,20}. Em contrapartida, os betabloqueadores, além de causarem redução da isquemia e da angina de peito, diminuem a mortalidade^{13,21,22}. A associação dessas classes farmacológicas proporciona melhora dos sintomas anginosos e redução da mortalidade^{13,20,23}.

A principal implicação clínica decorrente das IMP no grupo das estatinas foi o risco de miopatia e rabdomiólise grave a qual, apesar da baixa prevalência, pode ser considerada importante tendo em

vista que cerca de 60% dos casos de rabdomiólise relacionados ao uso de estatinas decorre de IM^{24,25}. Todavia, há de se considerar que em alguns pacientes com lipidemias graves, a combinação estatinas+fibratos, apesar do risco de miopatia, que é relativamente baixo, deve ser balanceada com o aumento da expectativa de vida, a qual pode ser resultado de dois aspectos: redução do LDL-colesterol (para o qual as estatinas são mais efetivas) e aumento do HDL-colesterol (para o qual os fibratos são mais efetivos)¹⁹.

A combinação estatina+fluoxetina, ainda que identificada em um único paciente, merece destaque. O aumento da utilização de antidepressivos seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), especialmente em idosos, tende a elevar o número dessas IMP. Estatinas com baixa biodisponibilidade como atorvastatina, lovastatina e sinvastatina são mais susceptíveis de ocasionar toxicidade, quando combinadas com medicamentos que inibem a enzima CYP3A4, tal como a fluoxetina, devido à inibição do metabolismo de primeira passagem²⁶. Assim, é importante considerar na classe dos ISRS a prescrição de representantes como paroxetina e sertralina, quando houver regime combinado com a atorvastatina, lovastatina, sinvastatina ou cerivastatina, no intuito de evitar o risco de desfechos negativos como a rabdomiólise.

A maioria das IMP foi de gravidade moderada (83,4%) e mais da metade classificada com nível C no risco de terapia combinada, ou seja, havia recomendação de monitorar a terapia. Na prática, especialmente no contexto ambulatorial, a atividade de “monitorar a terapia” precisa ser compartilhada entre diferentes profissionais – médicos, farmacêuticos e enfermeiros, visto que muitas vezes haverá necessidade de intervenções para reduzir ou tratar os efeitos adversos da combinação.

A orientação dos pacientes, familiares e/ou cuidadores acerca dos sinais e sintomas indicativos de IMP, bem como revisão periódica dos tratamentos de longa duração e análise do risco-benefício da continuidade de terapias que envolvem combinações de medicamentos e que sabidamente podem resultar em IM adversas, são estratégias fundamentais para reduzir ou prevenir desfechos negativos decorrentes de interações. Adicionalmente, para um grupo de pacientes que apresentem mais vulnerabilidade como: idosos, comórbidos, em uso de polifarmácia complexa e pacientes com alterações de funções hepáticas e/ou renais, a atenção deve ser redobrada, pois o risco é maior.

A amostra foi de conveniência, limitando a generalização dos achados a populações com condições similares. Todavia, os protocolos utilizados refletem a prática atual da terapia nos pacientes com DAC. As IMP foram avaliadas, assim com muitos estudos disponíveis, a partir de duplas de medicamentos, aspecto que poderia interferir na prevalência. Os dois critérios utilizados na avaliação possibilitaram determinar as IMP que oferecem risco na terapia combinada, porém podem ter implicações na comparação com outros estudos.

A ausência de informações acerca da frequência e tempo de uso dos medicamentos pode ter incluído na análise das IMP alguns medicamentos usados no regime, se necessário, superestimando a prevalência das interações. A prevalência das IMP foi baseada na avaliação das receitas médicas de pacientes ambulatoriais, os quais podem ter usado outros medicamentos indicados por outros especialistas ou como prática de automedicação. Nesses casos, a exposição pode não ter sido avaliada. Finalmente, o desenho do estudo não possibilitou investigar o impacto real das IMP, apontando para um cenário de investigações futuras.

Conclusões

A alta prevalência de IMP identificadas entre medicamentos recomendados (Grau de recomendação I) no tratamento da DAC não representa um indicador de má prática médica, visto que devido à complexidade dos regimes, não podem ser completamente evitadas. Muitas das IMP, apesar da descrição dos efeitos adversos decorrentes de mecanismos farmacológicos, como redução das ações

dos agentes cardiovasculares, proporcionam desfechos clinicamente desejáveis como melhora da morbimortalidade. Desse modo, o conhecimento da existência da IM não significa necessariamente que a combinação aparentemente adversa deva ser evitada, e sim que devem ser considerados, caso a caso, os benefícios da combinação, e realizado o monitoramento cauteloso do paciente, especialmente dos pacientes mais vulneráveis. A prescrição subótima pode ser mais onerosa do que a própria terapia, pois as IM representam importante evento adverso relacionado a medicamento e um fator de risco para internações hospitalares.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo representa parte da tese de Doutorado de Flavia de Souza Nunes Soares pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 2: Drug-induced permanent disabilities. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(14):1325-9.
2. Marcellino K, Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 3: Drug-induced threats to life. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(15):1399-405.
3. Bachmann KA. *Drug Interactions Handbook.* Hudson, OH: Lexi-Comp; 2003.
4. Tatro DS. *Drug Interactions Facts.* St Louis: Facts and Comparisons; 2002.
5. Mahmood M, Malone DC, Skrepnek GH, Abarca J, Armstrong EP, Murphy JE, et al. Potential drug-drug interactions within Veterans Affairs medical centers. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(14):1500-5.
6. Secoli SR, Figueras A, Lebrão ML, de Lima FD, Santos JL. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2010;27(9):759-70.
7. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(11):504-13.
8. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci.* 2006;9(3):427-33.
9. Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. The extent of potential antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. *Am J Hypertens.* 2002;15(11):953-7.
10. Granmyr J, Ball P, Curran S, Wang L. Evidence-based use of medications in patients with coronary artery disease in a rural Australian community. *Aust J Rural Health.* 2007;15(4):241-6.
11. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeir DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA.* 2003;289(13):1652-8.
12. Anderson JR, Nawarskas JJ. Cardiovascular drug-drug interactions. *Cardiol Clin.* 2001;19(2):215-34.
13. Mansur AP, Armaganijan D, Amino JG, Sousa AC, Simão AF, Brito AX, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(supl. 2):2-43.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/ DDD). Structure and principles. Norwegian Institute of Public Health. [cited 2007 May 21]. Available from:

<http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles>

15. Solberg LI, Hurley JS, Roberts MH, Nelson WW, Frost FJ, Crain AL, et al. Measuring patient safety in ambulatory care: potential for identifying medical group drug-drug interaction rates using claims data. *Am J Manag Care*. 2004;10(11 Pt 1):753-9.
16. Stys T, Lawson WE, Smaldone GC, Stys A. Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure? *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1409-13.
17. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58(11):773-8.
18. Romero R, Castellote E, Ocón J, Wagner B. Controlled multicenter study with quinapril, hydrochlorothiazide, and combination in patients with moderate to severe hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(1):114-8.
19. Opie LH. Adverse cardiovascular drug interactions. *Curr Probl Cardiol*. 2000;25(9):621-76.
20. Rees-Jones DI, Oliver IM. A comparison of the antianginal efficacy of nifedipine alone and the fixed combination of atenolol and nifedipine. *Br J Clin Pract*. 1994;48(4):174-7.
21. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):335-71.
22. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. p-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-7.
23. Davies RF, Habibi H, Klink WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):619-25.
24. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-97.
25. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, Vaklavas C, Hatzitolios A, Giannoglou GD. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf*. 2010;33(3):171-87.
26. Muck W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interaction. *Drugs*. 1998;56 suppl 1:15-23.

Palavras relacionadas: Coronary artery disease, Doença da artéria coronariana, Drug interactions, Drug prescriptions, Drug utilization, Interações de medicamentos, Prescrições de medicamentos, Uso de medicamentos, v25n1

[VOLTAR](#)

[DOWNLOAD DO ARTIGO \(PDF\)](#)

• Busca

- - [Entrada](#)
 - [Sobre a RBC](#)
 - [Corpo Editorial](#)
 - [Submissão online](#)
 - [Instruções aos autores](#)
 - [Edições anteriores](#)
 - [Artigos aprovados para publicação futura](#)
 - [Contato](#)
- **Editor Geral**

Claudio Tinoco Mesquita

ISSN

2177-6024 - Impresso

2177-7772 - Online

Indexada no Index Medicus Latino-Americano desde 1990

- **Áreas do site**

- [Artigos aprovados para publicação futura](#)
- [Contato](#)
- [Corpo Editorial](#)
- [Edição Atual](#)
- [Edições anteriores](#)
- [IJCS](#)
- [Instruções aos autores](#)
- [Sobre a RBC](#)
- [Submissão online](#)

- **Vinculações**

[SOCERJ - Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro](#)

[SBC- Sociedade Brasileira de Cardiologia](#)

- **Parceiros**

[Arquivos Brasileiros de Cardiologia](#)

[Departamento de Cardiologia Clínica](#)

[Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular - DERC](#)

Alguma dúvida? [Clique aqui!](#) Copyright © 2011–2016