

Influência dos medicamentos nos resultados laboratoriais de exames de sangue: um olhar biomédico

Influence of drugs on laboratory results of blood tests: a biomedical look

Influencia de los fármacos en los resultados de laboratorio de los análisis de sangre: una mirada biomédica

Recebido: 17/05/2022 | Revisado: 04/06/2022 | Aceito: 05/06/2022 | Publicado: 10/06/2022

Maria Vanessa de Melo Pacheco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0929-5330>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: nessa.pacheco@outlook.com

Moises Thiago de Souza Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-6610>

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Brasil

E-mail: moisestsf@hotmail.com

Resumo

Dentro da prática clínica atual, a associação concomitante de múltiplos fármacos para o tratamento de patologias crônicas, trata-se de um procedimento comum na vivência terapêutica medicamentosa. Na qual a complexa e diversa rotina laboratorial clínica pode ser influenciada pela existência de uma interferência medicamentosa. Sob esta perspectiva, através de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando a inserção dos DeCS: Preparações Farmacêuticas/ Pharmaceutical Preparations/ Preparaciones Farmacéuticas, Drogas, (Hematological test), (Pharmaceutical Preparations), combinados com o auxílio do operador booleano “AND”, o presente estudo buscou descrever, com base na literatura atual, as alterações laboratoriais causadas pelo uso de medicamentos nos resultados de exames de sangue dos pacientes. A partir da interpretação dos dados, sintetizados pela revisão, observou-se que os três fármacos com os maiores números de repressões nos resultados de parâmetros de exames de sangue foram o Metilfenidato, a Capecitabina e a Clozapina. Portanto, durante a prática clínica, os profissionais biomédicos tornam-se peças fundamentais para a realização de uma análise adequada das alterações de marcadores bioquímicos causadas por medicações.

Palavras-chave: Medicamentos; Técnicas de laboratório clínico; Testes hematológicos; Ensino em saúde.

Abstract

Within current clinical practice, the concomitant association of multiple drugs for the treatment of chronic pathologies is a common procedure in the therapeutic drug experience. In which the complex and diverse clinical laboratory routine can be influenced by the existence of drug interference. From this perspective, through a bibliographic research of the integrative review type in the databases of the Virtual Health Library, using the insertion of the DeCS: Pharmaceutical Preparations/Pharmaceutical Preparations, Drugs, (Hematological test), combined with the help of the Boolean operator "AND", the present study sought to describe, based on the current literature, the laboratory changes caused by the use of medicines in the results of blood tests of patients. From the interpretation of the data, synthesized by the review, it was observed that the three drugs with the highest numbers of repressions in the results of blood test parameters were Methylphenidate, Capecitabine and Clozapine. Therefore, during clinical practice, biomedical professionals become fundamental pieces for carrying out an adequate analysis of changes in biochemical markers caused by medications.

Keywords: Drugs; Clinical laboratory techniques; Hematologic tests; Health teaching.

Resumen

Dentro de la práctica clínica actual, la asociación concomitante de múltiples fármacos para el tratamiento de patologías crónicas es un procedimiento habitual en la experiencia farmacoterapéutica. En el cual la compleja y diversa rutina del laboratorio clínico puede verse influenciada por la existencia de interferencia de fármacos. En esa perspectiva, a través de una investigación bibliográfica del tipo revisión integradora en las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud, utilizando la inserción del DeCS: Preparados Farmacéuticos / Preparados Farmacéuticos / Preparados Farmacéuticos, Drogas, (Examen Hematológico), (Preparados Farmacéuticos), combinado con la ayuda del operador booleano “AND”, el presente estudio buscó describir, con base en la literatura actual, las alteraciones de laboratorio provocadas por el uso de medicamentos en los resultados de los análisis de sangre de los pacientes. A partir de la interpretación de los datos, sintetizados por la revisión, se observó que los tres fármacos con mayor

número de repressões em los resultados de los parámetros analíticos en sangre fueron Metilfenidato, Capecitabina y Clozapina. Por lo tanto, durante la práctica clínica, los profesionales biomédicos se convierten en actores clave para realizar un análisis adecuado de los cambios en los marcadores bioquímicos provocados por los medicamentos.

Palabras clave: Drogas; Clinical laboratory techniques; Pruebas hematológicas; Enseñanza en salud.

1. Introdução

Para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamento é toda aquela criação farmacêutica, tecnicamente elaborada, com finalidade profilática, curativa, paliativa e/ou para fins de diagnóstico (ANVISA, 2013). De forma que na prática clínica, a associação concomitante de múltiplos fármacos para o tratamento de patologias crônicas, trata-se de um procedimento comum na vivência terapêutica medicamentosa rotineira (Marquito et al., 2014).

Já na rotina de um laboratório clínico, por sua vez, a complexidade é formada por uma multiplicidade de processos distintos e inter-relacionados e pela variedade de matrizes analisadas como sangue, urina, líquido e líquidos cavitários (Pereira et al., 2011). Onde a ação dos fármacos pode impactar na análise destes testes laboratoriais por meio de dois mecanismos: analíticos (in vitro), ou seja, quando o fármaco e seus metabólitos influenciam na análise de um componente em algum estágio do processo analítico, ou biológicos (in vivo), quando o fármaco e seus metabólitos são responsáveis pela modificação de um componente biológico, por meio de um mecanismo fisiológico, farmacológico e toxicológico (Ferreira et al., 2009).

Os metabólitos e substâncias inativas da composição dos medicamentos administrados por qualquer via de administração podem com grande probabilidade reagir com reagentes ou analíticos na prova laboratorial (Munive, 2009). Inclusive nos exames hematológicos, que são de extrema importância pelas possíveis provocações de alterações hematológicas graves, como a agranulocitose, aplasia de medula óssea, trombocitopenias, especialmente a trombocitopenia induzida por heparina, entre outras (Junqueira, 2012).

Nesta perspectiva, os profissionais da saúde como biomédicos, analistas clínicos, médicos e todos aqueles que trabalham no campo da patologia, buscam estar cada vez mais alertas sobre os efeitos de fármacos em testes laboratoriais. A fim de que estes efeitos não passem despercebidos pela frequência de solicitações sem as informações sobre tratamento farmacológico concomitante (Silva et al., 2021).

Dessa forma, a presente pesquisa busca descrever, com base na literatura atual, as alterações laboratoriais causadas pelo uso de medicamentos nos resultados do exame de sangue dos pacientes. Para assim pode reconhecer os tipos de interferências que os medicamentos podem causar nos resultados destes exames laboratoriais, visto que eles podem modificar alguns marcadores e interferir na conduta dos profissionais de saúde.

Os medicamentos são substâncias responsáveis por causar alterações bioquímicas nos organismos em diferentes escalas, podendo até ocorrer alterações na coagulação natural do sangue. Nesse contexto, ao realizar um exame de sangue, o biomédico pode se deparar com um resultado equivocado (Silva et al., 2021). Diante disso, justifica-se a realização desta pesquisa ao permitir realizar uma síntese de evidências científicas sobre esta temática, tornando possível uma melhor compreensão sobre esses eventos pela comunidade científica e profissional.

Portanto, este estudo tem por objetivo descrever, com base na literatura atual, as alterações laboratoriais causadas pelo uso de medicamentos nos resultados do exame de sangue dos pacientes.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa. Segundo Souza, Silva e Carvalho (2010), este tipo de pesquisa permite a realização de uma síntese de informações presentes em outros estudos a fim de responder um problema de pesquisa e, posteriormente, auxiliar a prática assistencial com bases em evidências científicas, assegurando qualidade para os pacientes.

As fonte de busca empregada nesta revisão integrativa para localizar artigos foram as bases de dados: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud). A busca contou com a combinação do operador booleano AND com DeCS (Descritores em Ciências da Saúde/MeSH): Drogas (*drugs/farmacos*) e o termo: Alterações hematológicas (*hematological changes/Cambios hematológicos*).

Os critérios de elegibilidade foram: artigos em inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos 5 anos, que estivessem com texto completo disponível, e pesquisas realizadas com seres humanos e tivessem descrito as alterações nos resultados de exames hematológicos causadas por medicações. Foram excluídas da amostra publicações duplicatas, artigos de revisão, publicações em anais de eventos, monografias, dissertações e teses.

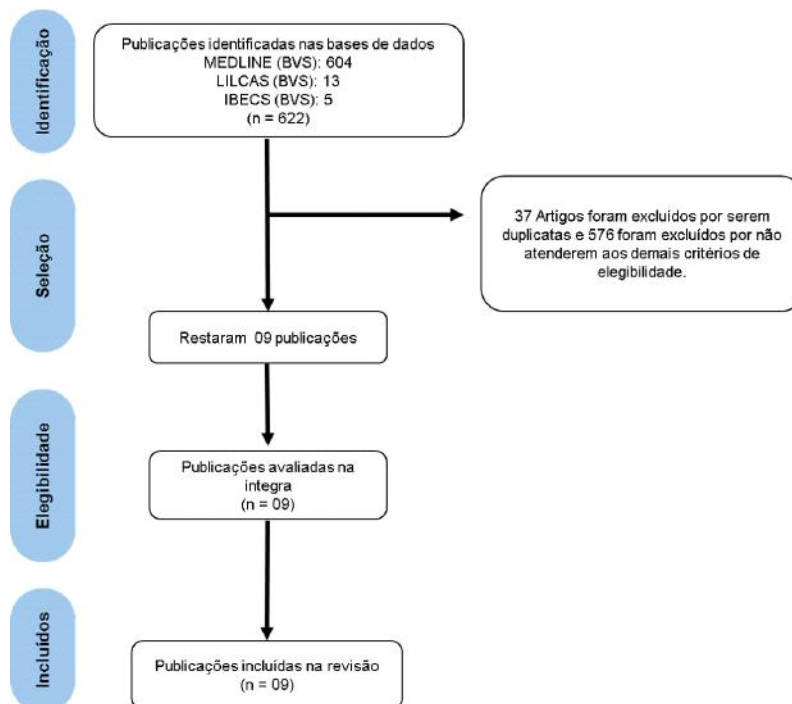
Os dados foram reunidos em uma planilha de excel, onde foram extraídas variáveis de identificação dos estudos como título, autores, ano de publicação, idioma e periódicos. Além destas, foram extraídas também informações referentes ao objetivo de pesquisa, formulações utilizadas, sua via de administração e, por fim, desfechos relacionados à influência dos medicamentos nos resultados laboratoriais de exames de sangue sob o olhar biomédico.

A matriz de síntese gerada a partir da extração das variáveis de interesse na coleta de dados foi analisada criteriosamente e feita uma análise comparativa dos dados encontrados. Em seguida, após a interpretação dos dados, estes foram descritos nos resultados e apresentados em formato de quadro a fim de melhorar a visualização.

3. Resultados e Discussão

A busca bibliográfica resultou na localização de 622 artigos nas bases de dados MEDLINE, LILACS e IBECS. Destes, 30 foram excluídos por serem duplicatas, e 583 foram excluídos após a aplicação dos critérios de elegibilidade. Por fim, nove artigos seguiram para a análise completa, extração de dados e compuseram a amostra final desta revisão (Figura 1).

Figura 1: Seleção de artigos para a revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Dos nove artigos que compuseram a amostra final, quase todos eram estudos do tipo observacional (Maduell et al.,

2019; Charach et al., 2020; Gharab et al., 2020; Ocanto et al., 2020; Tamer, 2020; Önder & Ozturk, 2020; Phukan et al., 2021; Zonozi et al., 2021), com exceção do estudo de Donnelly et al. (2020), que era experimental. Quanto ao idioma dos artigos, apenas um (Ocanto et al., 2020) era em espanhol, predominando manuscritos em inglês (Maduell et al., 2019; Charach et al., 2020; Donnelly et al., 2020; Gharab et al., 2020; Tamer, 2020; Önder & Ozturk, 2020; Phukan et al., 2021; Zonozi et al., 2021). Estes resultados reforçam a ideia do inglês como idioma principal meio de comunicação na comunidade científica.

A partir da análise dos resultados, observou-se que as pesquisas que atenderam aos critérios de elegibilidade desta revisão foram conduzidas em países diferentes, com prevalência da Turquia (Gharab et al., 2020; Tamer, 2020; Önder & Ozturk, 2020), enquanto que os outros países foram: Espanha (Maduell et al., 2019; Ocanto et al., 2020), Reino Unido (Donnelly et al., 2020), Israel (Charach et al., 2020), Índia (Phukan et al., 2021) e Estados Unidos (Zonozi et al., 2021). Estes resultados permitem identificar que o tema da pesquisa é de abrangência mundial, embora não tenham sido selecionados nenhum artigo proveniente do Brasil, demonstrando escassez da literatura nacional quanto à temática.

O Quadro 1 apresenta os artigos que foram selecionados para esta revisão juntamente com seus objetivos gerais.

Quadro 1: Artigos selecionados para revisão e seus objetivos.

Código	Autores (ano)	Objetivo
A1	Charach et al. (2020)	Avaliar se o metilfenidato afeta os parâmetros hematológicos e bioquímicos de pacientes diagnosticados com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.
A2	Donnelly et al. (2020)	Avaliar a associação entre o uso de metformina e o risco de anemia no diabetes tipo 2, e o tempo para isso, em um ensaio clínico randomizado e dados populacionais do mundo real.
A3	Gharab et al. (2020)	Desenvolver um método de determinação da clozapina e seus principais metabólitos norclozapina e clozapina-N-óxido, realizar estudos de validação e investigar a alteração de vários parâmetros bioquímicos em pacientes em uso de clozapina.
A4	Maduell et al. (2019)	Avaliar o sucesso na eliminação da infecção pelo HCV de nossa unidade de diálise usando DAAs e avaliar o impacto da eliminação do HCV nos resultados clínicos e analíticos.
A5	Ocanto et al. (2020)	Avaliar se alterações nos marcadores hematológicos antes e após o tratamento com quimio-radioterapia no câncer de reto podem estar associadas à resposta patológica completa.
A6	Phukan et al. (2021)	Avaliar a eficácia e segurança do imatinib genérico em pacientes recém-diagnosticados com LMC-CP.
A7	Tamer, 2020	Avaliar o efeito de omalizumab em parâmetros hematológicos e biomarcadores de inflamação em pacientes com urticária crônica espontânea.
A8	Zonozi et al. (2021)	Descrever a incidência, fatores de risco, características clínicas, manejo e recorrência da Neutropenia de início tardio.
A9	Önder & Ozturk (2020)	Avaliar o efeito do omalizumabe em células imuno inflamatórias em pacientes com urticária crônica espontânea

Fonte: Elaborado pelos autores.

No Quadro 2 apresenta os possíveis desfechos observados quanto aos parâmetros hematológicos dos exames ao utilizar determinado medicamento, juntamente com o código de referência do artigo (o mesmo utilizado no quadro 1).

Quadro 2: Alterações hematológicas causadas por medicamentos.

Parâmetros Hematológicos	Interferência	Medicamentos (Cód. de Referência)
Hemácia	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Ombitasvir (A4) • Paritaprevir/ritonavir (A4) • Dasabuvir (A4)
	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Metformina (A2) • Clozapina (A3) • Imatinibe (A6)
Hemoglobina	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato (A1) • Ombitasvir (A4) • Paritaprevir/ritonavir (A4) • Dasabuvir (A4)
	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Metformina (A2) • Clozapina (A3) • Capecitabina (A5) • Imatinibe (A6)
Plaquetas	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapina (A3) • Capecitabina (A5)
Glóbulos brancos	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato (A1)
	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina (A5)
Neutrófilo	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato (A1)
	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapina (A3) • Imatinibe (A6) • Rituximabe (A8) • Omalizumabe (A9)
Linfócito	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato (A1)
	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina (A5) • Omalizumabe (A9)
Eosinófilo	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato (A1)
Monócito	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina (A5)
Potássio	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato (A1)
Sódio	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato (A1)
Ferritina	Diminuição	<ul style="list-style-type: none"> • Ombitasvir (A4) • Paritaprevir/ritonavir (A4) • Dasabuvir (A4)
Basófilo	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Omalizumabe (A9)

Fonte: Elaborado pelos autores.

A partir da análise e interpretação dos dados, pode-se identificar que os três fármacos com maior número de repercussões nos resultados de parâmetros de exame de sangue foram Metilfenidato (Maduell et al., 2019), Capecitabina (Ocanto et al., 2020) e Clozapina (Gharab et al., 2020).

De acordo com a literatura atual, o metilfenidato é um medicamento estimulante do sistema nervoso central comumente utilizado no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) a fim reduzir sintomas como desatenção e hiperatividade (Maduell et al., 2019). Trata-se de um fármaco muito utilizado por crianças e adolescentes, muitas vezes com finalidade que foge à terapêutica, sendo utilizada para melhorar o desempenho acadêmico, embora as melhorias acadêmicas sejam mínimas quando comparadas a melhoria dos sintomas do TDAH (Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2019).

Diante do seu crescente uso entre a comunidade pediátrica e seu potencial de alterar hemoglobina, glóbulos brancos, neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e os níveis de potássio e sódio demonstrado por Maduell et al. (2019), é de suma importância que os profissionais de saúde, inclusive o biomédico, esteja atento ao uso deste medicamento por pacientes com TDAH e estudantes de modo geral.

Conforme apresentado no quadro 2, outro importante medicamento no qual foram relatadas alterações hematológicas

numerosas foi a Capecitabina, da classe terapêutica dos antineoplásicos. Os resultados desta pesquisa são corroborados pela pesquisa de revisão de Siddiqui et al. (2019), os quais identificaram que a Capecitabina esteve relacionada com leucopenia e anemia.

Ressalta-se ainda a grande quantidade de medicamentos antineoplásicos presentes nos artigos da amostra final desta revisão. Esta classe de medicamentos é descrita na literatura como capaz de causar alterações bioquímicas em exames laboratoriais de sangue (Silva et al., 2020), conforme identificado também por esta revisão da literatura (Ocanto et al., 2020; Phukan et al., 2021; Zonozi et al., 2021).

O terceiro medicamento com maior número de repercussões em exames de sangue foi a Clozapina, diminuindo hemácias, plaquetas e hemoglobinas (Gharab et al., 2020). A clozapina é um medicamento antipsicótico comumente utilizado para tratamento da esquizofrenia e pode ainda causar outras alterações bioquímicas nos exames laboratoriais de sangue, como agranulocitose e neutropenia (Mijovic & Maccabe, 2020).

Atualmente, a teoria que explica esta relação é a capacidade que a Clozapina possui de sofrer ativação bioquímica para íon nitrênio, que por sua vez é sintetizado pelo sistema CYP3A4, CYP2D6 e mieloperoxidase em leucócitos. A agranulocitose ocorre justamente por aberrações genéticas de leucócitos. Portanto, o uso da clozapina deve ser monitorado (Wiciński & Węclewicz, 2018), o que pode ser feito pelo profissional da biomedicina.

Conforme apresentado nos resultados, outros medicamentos associados a alterações hematológicas foram: hipoglicemiante oral (Metformina) (Donnelly et al., 2020), antiasmático (Omalizumabe) (Önder & Ozturk, 2020) e antivirais (Ombitasvir, Paritaprevir, ritonavir e Dasabuvir) (Maduell et al., 2019). Desse modo, destaca-se que existem diversas drogas capazes de interferir em exames laboratoriais, especialmente no perfil hematológico do paciente. Neste contexto, é imprescindível uma análise clínica adequada a fim de prevenir equívocos (Santos, 2018).

O biomédico é um profissional dotado de conhecimentos técnico-científicos e, portanto, habilitado e capaz de realizar esta análise. Dessa maneira, estes profissionais podem prever potenciais erros de conduta de outros profissionais de saúde a partir de uma análise adequada de alterações de marcadores bioquímicos causadas por medicações (Silva et al., 2021).

Neste contexto, visando a redução da taxa de erro ao analisar um resultado laboratorial, é essencial que este profissional proceda seguindo o protocolo do determinado setor em que atua, com atenção aos fatores que interferem na fase pré-analítica, como por exemplo: falta de orientações ao paciente quanto a prática de atividades físicas, tabagismo e jejum, além da investigação quanto ao uso de medicamentos, patologias associadas, ciclo menstrual (Freitas et al., 2018).

4. Considerações Finais

Diante do que foi exposto neste trabalho, conclui-se que o perfil bioquímico do paciente no que tange aos parâmetros hematológicos pode ser alterado devido ao uso de medicamento, a exemplo dos: estimulantes do sistema nervoso central, antineoplásico, hipoglicemiantes orais, antipsicóticos e antiasmáticos. Portanto, durante a prática clínica, o biomédico pode se deparar, por exemplo, com níveis reduzidos de hemoglobina, hemácias e plaquetas e ser em decorrência do uso de antipsicóticos ou antineoplásicos.

Desse modo, reforça-se o papel que o biomédico possui enquanto um profissional com formação acadêmica e entendimento dos parâmetros bioquímicos e como estes podem ser influenciados por fármacos, capaz de realizar análises clínicas criteriosas e adequadas, de acordo com a situação.

Portanto, sugere-se a realização de novas pesquisas, principalmente a nível nacional, que busque mais evidências científicas de como medicamentos podem alterar parâmetros hematológicos, com destaque para o papel do biomédico frente a esses casos.

Referências

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2013). *Conceitos Técnicos*. Brasília, DF. <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#1.2>.
- Charach, G., Karniel, E., Grosskopf, I., Rabinovich, A., & Charach, L. (2020). Methylphenidate has mild hyperglycemic and hypokalemia effects and increases leukocyte and neutrophil counts. *Medicine*, 99(27), Artigo e20931. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000020931>
- Donnelly, L. A., Dennis, J. M., Coleman, R. L., Sattar, N., Hattersley, A. T., Holman, R. R., & Pearson, E. R. (2020). Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: A MASTERMIND study. *Diabetes Care*, 43(10), 2493–2499. <https://doi.org/10.2337/dc20-1104>
- Ferreira, B., Santos, K., Rudolph, S., Alcanfor, J., & Cunha, L. (2009). Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: Uma revisão da literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 6(1). <https://doi.org/10.5216/ref.v6i1.5859>
- Freitas, A. V., Freitas, M. V., Oliveira, C. G. A., Oliveira, W. D., Kashima, Y. M. P., & Barreto, J. G. (2018). Estudo da variabilidade de bilirrubina total e direta expostas à luz ambiente. *Acta Biomédica Brasiliensis*, 9(3), 72. <https://doi.org/10.18571/acbm.187>
- Gharab, K. M., Onmaz, D. E., Abusoglu, S., Aydin, M., Sivrikaya, A., Tok, O., Abusoglu, G., & Unlu, A. (2020). The relationship between serum clozapine concentrations and hematological parameters by a validated mass spectrometric method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 180, 113056. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113056>
- Junqueira, D. R. G. (2012). *Desafios metodológicos em epidemiologia: uma abordagem com foco na reação adversa da trombocitopenia induzida por heparina e na condição clínica da dor lombar*. [Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais].
- Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E., & Oosterlaan, J. (2018). Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(2), 155–164. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1106-3>
- Leitoles, P. J. N. C., Lenhardt, M. M., Silva, B. K. F., & Tenfen, A. (2021). Interações fisiológicas causadas por medicamentos em exames bioquímicos de perfil renal e hepático/ physiological interactions caused by drugs in biochemical tests of renal and hepatic profile. *Brazilian Journal of Development*, 7(1), 10329–10348. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-702>
- Maduell, F., Belmar, L., Ugalde, J., Laguno, M., Martínez-Rebollar, M., Ojeda, R., Arias, M., Rodas, L., Rossi, F., Llovet, L.-P., González, L. N., Mallolas, J., & Londoño, M.-C. (2019). Elimination of hepatitis C virus infection from a hemodialysis unit and impact of treatment on the control of anemia. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, 42(3), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2019.02.029>
- Marquito, A. B., Fernandes, N. M. S., Colugnati, F. A. B., & Paula, R. B. (2014). Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 36(1), 26–34. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140006>
- Mijovic, A., & MacCabe, J. H. (2020). Clozapine-induced agranulocytosis. *Annals of Hematology*, 99(11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04215-y>
- Ocanto, A., Debén, B., Rodríguez, I., Belinchón, B., Glaría, L., & Morera, R. (2020). Relación entre marcadores hematológicos y la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado. *Journal of Negative and No Positive Results*, 5(11), 1356-1366.
- Önder, S., & Ozturk, M. (2019). How does omalizumab affect the immunoinflammatory response in patients with chronic spontaneous urticaria? *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 39(1), 31–35. <https://doi.org/10.1080/15569527.2019.1684316>
- Pereira, J. P., Faustino, S. M. M.; Rodrigues, A. S. N. (2011). Análise dos problemas encontrados na execução do coagulograma em laboratórios da cidade de Macapá-Amapá. *Ciência equatorial*, 1(1).
- Phukan, A., Mandal, P. K., & Dolai, T. K. (2020). Efficacy and safety profile of generic imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia-chronic phase: Sharing experience of a hemato-oncology center from eastern India. *Annals of Hematology*, 100(1), 85–96. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04289-8>
- Santos, S. L. F. d., Borges, R. N., & Barros, K. B. N. T. (2018). Drugs that interfere with the results of laboratory tests: An integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 50(2). <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800581>
- Siddiqui, N. S., Godara, A., Byrne, M. M., & Saif, M. W. (2019). Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(4), 399–409. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1560422>
- Silva, R. S., Domingueti, C. P., Tinoco, M. S., Veloso, J. C., Pereira, M. L., Baldoni, A. O., & Rios, D. R. (2021). Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 57.
- Silva, N. A. T., Marcolino, K. G. A., Frade, R. I., & Alves, F. (2020). Análise Comparativa das Principais Alterações Hematológicas e Renais em Pacientes Adultos com Câncer Metastático Submetidos À Poliquimioterapia. *NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências*, 10(20).
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Integrative review: What is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Tamer, F. (2020). Omalizumab does not lead to a distinct alteration in hematological parameters and complete blood count-derived inflammation biomarkers except for basophil count. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 39(3), 229–232. <https://doi.org/10.1080/15569527.2020.1766483>
- Wiciński, M., & Węclewicz, M. M. (2018). Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia. *Current Opinion in Hematology*, 25(1), 22–28. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000391>
- Zonozi, R., Wallace, Z. S., Laliberte, K., Huizenga, N. R., Rosenthal, J. M., Rhee, E. P., Cortazar, F. B., & Niles, J. L. (2020). Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Late-Onset Neutropenia From Rituximab for Autoimmune Disease. *27(2)*, 347–354. <https://doi.org/10.1002/art.41501>