

Artigo Original

Open Access

Alterações laboratoriais dos medicamentos atuantes no sistema nervoso de uma Relação Municipal de Medicamentos Essenciais do nordeste brasileiro

Laércio da Silva GOMES¹ , Bárbara Rebeca PEREIRA² , Lucas Mendes DIAS³ , Juliene Lima MESQUITA⁴ , Bruna Victória PASSOS⁵ ,
Mônica Helena SOUSA⁶ 

¹Universidade Federal do Piauí – Teresina, Brasil; ²Escola de Saúde Pública do Ceará – Fortaleza, Brasil.; ³Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, Brasil; ⁴Centro Regional Integrado de Oncologia – Fortaleza, Brasil; ⁵Hospital Universitário Walter Cantídio – Fortaleza, Brasil; ⁶Secretaria de Saúde do Estado do Ceará – Fortaleza, Brasil.

Autor correspondente: Gomes LS, laerciogomes2710@gmail.com

Submetido em: 23-05-2023 Reapresentado em: 17-02-2024 Aceito em: 19-02-2024

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Realizar um levantamento sobre as interferências nos exames laboratoriais dos medicamentos incluídos na classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) N (medicamentos que atuam no sistema nervoso), presentes na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) do município de Fortaleza, no estado do Ceará. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa exploratória. Utilizou-se como descritores de busca os nomes dos medicamentos presentes na 3ª edição REMUME 2022, nas bases de dados Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e UpToDate®. Em seguida, classificaram-se as interferências laboratoriais identificadas em *in vitro* e *in vivo*. Além disso, agruparam-se as alterações *in vivo* de acordo com a frequência das reações adversas, baseando-se no preconizado pelo *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Os dados foram compilados e analisados usando o software Microsoft Office Excel® 2013. **Resultados:** Dos 50 medicamentos analisados, observou-se que 16% não apresentaram nenhuma interferência *in vitro* e/ou *in vivo*. As classes terapêuticas que apresentaram mais alterações laboratoriais *in vitro* foram os anticonvulsivantes (12%, n=6), seguido dos antidepressivos, com 6% (n=3). No que tange às alterações *in vivo*, os anticonvulsivantes também foram a classe farmacológica com mais alterações (22%, n=11), seguidos também dos antidepressivos (18%, n=9). Biperideno, clobazam, hidroxizina, nicotina, pramipexol, piridostigmina, rivastigmina e rasagilina não apresentaram nenhuma alteração *in vitro* ou *in vivo*, de acordo com a literatura consultada. As principais alterações orgânicas envolviam sistema hematológico, com destaque para reações que apresentavam frequência desconhecida. **Conclusão:** Constatamos que medicamentos da REMUME do município de Fortaleza-CE, utilizados em situações clínicas que envolvem o sistema nervoso central, podem ocasionar alterações laboratoriais. Resultados laboratoriais alterados provocados pelos medicamentos em uso e não pela doença em si, podem vir a comprometer a terapêutica do paciente, gerando condutas médicas errôneas e consequentemente iatrogenias, culminando em mais tempo de hospitalização e gastos para os serviços de saúde.

Palavras-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos, Testes Laboratoriais Clínicos, Psicotrópicos.

Laboratory alterations caused by drugs acting on the nervous system which are part of the List of essential drugs of a northeastern Brazilian municipality

Abstract

Objective: To conduct a survey on the interference of drugs in laboratory tests that are included in the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) N classification (drugs that act on the nervous system), present in the Municipal List of Essential Drugs (REMUME) of the city of Fortaleza, in the state of Ceará. **Methods:** This is exploratory research. We used as search descriptors the names of the drugs present in the 3rd edition REMUME 2022, the Electronic Bulletin of the National Health Surveillance Agency and UpToDate® databases. Next, the laboratory interferences identified were classified into *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, *in vivo* changes were grouped according to the frequency of adverse reactions, based on what is recommended by the Medical Dictionary for Regulatory Activities. Data were compiled and analyzed using Microsoft Office Excel® 2013 software. **Results:** Of the 50 drugs analyzed, it was observed that only 16% showed no interference *in vitro* and/or *in vivo*. The following therapeutic classes exhibited the most *in vitro* laboratory alterations; anticonvulsants (12%, n=6), followed by antidepressants (6%, n=3). With regard to *in vivo* alterations, anticonvulsants also were responsible for most of the changes in laboratory testing (22%, n=11), followed by antidepressants (18%, n=9). Biperidene, clobazam, hydroxyzine, nicotine, pramipexole, pyridostigmine, rivastigmine, and rasagiline did not show alterations *in vitro* or *in vivo*, according to the literature consulted. The main organic alterations that affects laboratory results observed in this study, involved the hematological system, with reactions of unknown frequency. **Conclusion:** We found REMUME drugs from the city of Fortaleza-CE, used in clinical situations involving the central nervous system, can cause laboratory changes. Altered laboratory results caused by the drugs and not by the pathology itself may compromise patient's therapy, generating erroneous medical conducts and consequently iatrogenesis, culminating in long hospital stays and increasing health care costs.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Clinical Laboratory Tests, Psychotropic Drugs.



Introdução

Na prática laboratorial é possível constatar que a interferência de fármacos nas análises clínicas possui grande destaque, uma vez que pode alterar o desfecho clínico-laboratorial do paciente^{1,2}. Os medicamentos podem alterar os exames laboratoriais através de mecanismos *in vivo* e/ou *in vitro*. Quando há alteração de algum parâmetro biológico mediante de um mecanismo farmacológico ou fisiológico ocasionado por um medicamento, tem-se interferência *in vivo* ou reação adversa do organismo ao medicamento. Em contrapartida, interferências *in vitro* do fármaco ou metabólito pode acontecer durante alguma fase analítica, ocasionando um falso resultado da análise³.

A utilização de fármacos pode gerar resultados falsos positivos ou falsos negativos. Diante disso, faz-se necessário que o profissional esteja atento caso os resultados apresentem-se fora dos intervalos de normalidade. É importante a coleta de informações acerca de todos os medicamentos que o paciente fez uso nos 10 dias antecedentes à coleta do material biológico destinado à realização do exame, assim como o tempo de uso⁴. A ocorrência de resultados falso positivos podem resultar em interpretações errôneas quanto ao quadro clínico do paciente ou remeter falha terapêutica, ao mesmo tempo que os resultados falso negativos pode acarretar ao não tratamento de um problema de saúde que pode se agravar, causando problemas futuros ao paciente, médico e laboratório⁵.

Os medicamentos que estão comumente associados às alterações são da classe dos anticoagulantes, antipsicóticos, antidepressivos, quimioterápicos, antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos⁶. Dentre estes, a classe dos fármacos que agem no sistema nervoso, retrata grande parte dos medicamentos usados pela população brasileira e são associados a vários efeitos adversos além de alterações laboratoriais importantes como descrito por Cosci e Chouinard (2020), que o perfil de segurança dessas substâncias pode resultar em uma variedade de eventos prejudiciais, como sintomas de abstinência relacionados a benzodiazepínicos e antipsicóticos^{7,8}.

Além disso, alterações observadas em exames laboratoriais podem auxiliar na identificação de reações adversas aos medicamentos (RAMs), quando são capazes de detectar alguma variação indesejável e não intencional⁹. Por isso, o conhecimento na prática clínica acerca das possíveis alterações nos exames laboratoriais e a prática da farmacovigilância pelos profissionais de saúde, dentre eles o farmacêutico, apresenta grande importância. O farmacêutico, dentro da sua prática clínica, atua na identificação e monitorização das alterações laboratoriais dos pacientes, e quando necessário, realiza intervenções junto a equipe, com finalidade de impedir complicações futuras na saúde do paciente e garantir a segurança do tratamento⁶.

No entanto, devido à complexidade do tema, o reconhecimento de interferências laboratoriais causadas por medicamentos ainda é um desafio na prática clínica. Isso se torna ainda mais expressivo quando se busca analisar os medicamentos que atuam no sistema nervoso central, uma vez que os trabalhos publicados com essa temática abordam outras classes de medicamentos⁹.

O estudo acerca da interferência de medicamentos, dentre estes da classe ATC N, em exames laboratoriais é crucial para a segurança e eficácia dos cuidados em saúde. Ao entender como esses medicamentos afetam os resultados dos exames, é possível que os profissionais de saúde possam realizar interpretações mais precisas, evitando diagnósticos errôneos e otimizando planos de terapêutico. Isso não apenas contribui para a tomada de decisão, mas também favorece a farmacovigilância, elaboração de diretrizes clínicas e melhoria geral da qualidade dos cuidados de saúde⁹.

Nessa perspectiva, este estudo teve como objetivo realizar um levantamento sobre as interferências *in vivo* e *in vitro* nos exames laboratoriais dos medicamentos incluídos na classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) N (medicamentos que atuam no sistema nervoso), presentes na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) do município de Fortaleza, no estado do Ceará.

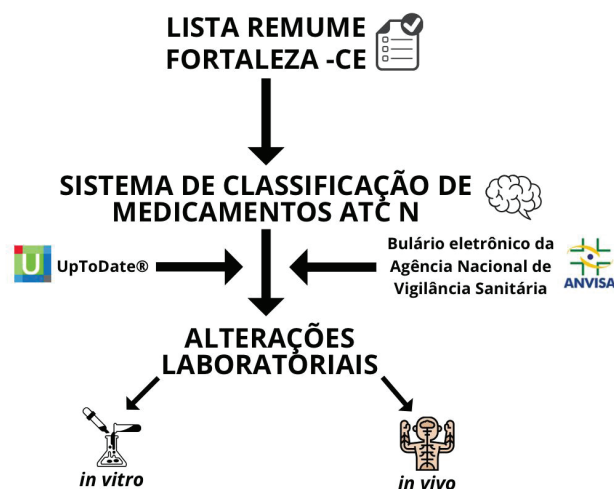
Métodos

O trabalho apresenta característica de um estudo de modalidade exploratória, que visa caracterizar de forma inicial o problema, proporcionando mais familiaridade com problema. Como forma de delineamento da pesquisa, utilizou a lista de medicamentos da ATC N (atuantes no Sistema Nervoso Central) da 3ª edição REMUME 2022 (130 medicamentos pertencentes às diferentes classes) do município de Fortaleza, no estado do Ceará (2.703.391 habitantes), disponibilizada com livre acesso pela Secretaria Municipal de Saúde. Após a obtenção dos nomes dos medicamentos de interesse, realizaram-se investigações acerca das alterações laboratoriais de cada medicamento da classe.

Para investigação das alterações laboratoriais, utilizou-se como base de dados o Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o sítio eletrônico do *UpToDate*^{®11,12}. Empregou-se como palavra-chave de pesquisa os nomes dos medicamentos, de acordo com a Denominação Comum Brasileira, sendo em português para o Bulário Eletrônica da ANVISA e a Denominação Comum Internacional para o *UpToDate*[®] (Figura 1).

Em seguida, baseado nos resultados obtidos nas buscas, construiu-se um quadro para ser empregada como instrumento de consulta rápida por profissionais de saúde, pacientes e/ou cuidadores. As alterações *in vivo* foram classificadas de acordo com a frequência das reações adversas, baseando-se no preconizado pelo *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)¹³. Dessa forma, as reações adversas analisadas foram classificadas em: muito comum ($\geq 10\%$), comum ou frequente ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomum ou infrequente ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), muito rara ($< 0,01\%$) ou desconhecida (não pode ser estimada). Os dados foram compilados e analisados usando o software Microsoft Office Excel[®] 2013.

Figura 1. Esquema gráfico do desenho do estudo.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Resultados

Os medicamentos da classificação ATC N (atuação no sistema nervoso) da REMUME do município de Fortaleza e suas respectivas alterações laboratoriais *in vitro* e *in vivo* estão disponíveis na íntegra no material suplementar (quadro 1). Dos 50 medicamentos (100%) analisados, 16% (n=8) não apresentam nenhuma alteração *in vitro* ou *in vivo* descrita na literatura. 24% (n=12) dos medicamentos analisados podem causar alterações laboratoriais *in vitro* e *in vivo*. 60% (n=30) podem apresentar alguma alteração laboratorial apenas *in vivo*. Do total de medicamentos analisados, não foram constatados medicamentos que causassem apenas alterações *in vitro*.

As classes terapêuticas que apresentaram mais alterações laboratoriais *in vitro* foram os anticonvulsivantes (12%, n=6), seguido dos antidepressivos, com 6% (n=3). No que tange às alterações *in vivo*, os anticonvulsivantes também foram a classe farmacológica com mais alterações (22%, n=11), seguidos também dos antidepressivos (18%, n=9). Biperideno, clobazam, hidroxizina, nicotina, pramipexol, piridostigmina, rivastigmina e rasagilina não apresentaram nenhuma alteração *in vitro* ou *in vivo*, de acordo com a literatura consultada.

As principais interferências analíticas documentadas e descritas no material suplementar, estão relacionadas com falsos positivos ou falsos negativos, principalmente em exames de urinálise. Dentre os sistemas que podem ter as funções orgânicas alteradas pelo uso de medicamentos e constatadas por exames laboratoriais, pode-se destacar o hematológico, gastrointestinal, metabólico/endócrino e balanço eletrolítico. Em relação à frequência das reações adversas (alterações *in vivo*) analisadas de cada medicamento, predominaram-se as com frequência desconhecida, ou seja, reações que não podem ser estimadas detalhadamente a partir dos dados disponíveis.

Discussão

A identificação de alterações laboratoriais que podem ser causadas pelos medicamentos que atuam do sistema nervoso da REMUNE do município de Fortaleza-CE, deixa evidente a necessidade do conhecimento acerca do tema. O reconhecimento, por parte dos profissionais de saúde e pacientes, de variações orgânicas que podem vir a acontecer durante o uso desses medicamentos, podem facilitar a identificação e manejo de reações adversas, melhorando a adesão do paciente ao tratamento.

Alterações laboratoriais causadas por medicamentos são situações relativamente comuns na prática clínica. Diversos medicamentos interferem nos sistemas orgânicos, culminando em reações adversas que são detectadas em exames laboratoriais. Isso se torna um problema relevante devido ao fato de que diversos diagnósticos clínicos permeiam os achados laboratoriais^{14,15,16}. Logo, resultados laboratoriais alterados provocados pelos medicamentos em uso e não pelo distúrbio em si, podem vir a comprometer a terapêutica do paciente, gerando condutas médicas errôneas e consequentemente iatrogenias, culminando em mais tempo de hospitalização e gastos para os serviços de saúde¹⁷.

Tendo em vista isso, a partir dos resultados obtidos, pode-se observar que a grande maioria das alterações laboratoriais

in vivo apresentadas neste trabalho são classificadas como desconhecidas, ou seja, não puderam ser quantificadas para determinar a sua frequência de aparecimento¹⁸. Apesar da falta de robustez desses dados, é importante trazê-los à discussão durante a tomada da decisão clínica, pois apesar da baixa probabilidade de aparecimento, seu potencial de causar danos ao paciente não deve ser negligenciado.

Outra questão importante é o fato da classe de medicamentos analisados (atuantes no sistema nervoso) serem utilizados principalmente em doenças estigmatizadas (esquizofrenia, depressão, transtornos de humor, transtornos relacionados ao uso de substância) pela sociedade¹⁹. Tal fato pode justificar a escassez das reações identificadas, pois essas doenças não são alvos de grandes estudos e investimentos da indústria farmacêutica, ao contrário do que é visto em outras doenças, como o câncer²⁰. Dentre as classes dos medicamentos que ocasionam alterações hematológicas (anticonvulsivantes, ansiolíticos e antidepressivos) encontram-se os medicamentos fenitoína, clorpromazina e clomipramina^{14,15,16}. A pancitopenia secundária causada por esses fármacos está relacionada com as células-tronco hematopoéticas, que ao sofrerem danos, causam diminuição da quantidade de neutrófilos, plaquetas e eritrócitos¹⁴.

O mecanismo relacionado à condição pode estar ligado à toxicidade nas células hematopoéticas na medula, prejudicadas diretamente pelo fármaco, pela geração de metabólitos ou por mecanismos imunomediados. Os sintomas dependem da gravidade em que cada linhagem celular é suprimida, e incluem fadiga, fraqueza, sinais de infecção, petéquias e sangramento¹⁴.

Os medicamentos clozapina, ácido valpróico, alprazolam, carbamazepina, clomipramina, clorpromazina, fenitoína e haloperidol, podem causar interferência nos níveis de leucócitos, ou seja, podem ocasionar alterações leucocitárias, destacando-se a leucopenia, neutropenia e agranulocitose, por isso, sua utilização deve ser monitorada regularmente^{22,23}.

Os granulócitos ou leucócitos polimorfonucleares são um grupo de células sanguíneas que incluem basófilos, eosinófilos e neutrófilos, responsáveis pela defesa do organismo contra microorganismos^{24,25,21}. A neutropenia (ou agranulocitose) induzida por medicamentos, relaciona-se a mecanismos imunomediados no qual os fármacos atuam como haptenos que induzem a formação de anticorpos contra neutrófilos. Já outros, podem acelerar a apoptose de neutrófilos ou ocasionar efeitos diretos precursores mielóides^{24,21}.

A fenitoína, carbamazepina, por exemplo, estão associados à eosinofilia. Os anticonvulsivantes estão mais relacionados com a Síndrome de reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos ou DRESS (sigla do inglês *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), que é caracterizada como uma reação sistêmica na qual o paciente apresenta eosinofilia, erupções cutâneas, febre e danos no fígado, rim e coração²¹.

Outros medicamentos causam interferência na hemostasia, como ácido valproico, carbamazepina, clomipramina, clorpromazina e fenitoína²⁶. Alguns destes podem provocar o surgimento da Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI), que é caracterizada pela destruição das plaquetas por anticorpos que se ligam a glicoproteínas presentes membrana plaquetária, levando a depuração pelo sistema reticuloendotelial. É importante ressaltar que a trombocitopenia pode ser severa e acompanhada de sangramento²¹.

Em relação às classes associadas às alterações gastrointestinais, constata-se que os fármacos amitriptilina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina estão fortemente associados a efeitos colaterais hepatotóxicos. Todas essas drogas demonstram lesão hepática idiossincrática, imprevisível e reversível. A lesão pode ter início após alguns dias ou até seis meses após a administração do medicamento, sendo geralmente revertida após sua retirada²⁷. Os antipsicóticos de primeira geração como clorpromazina e haloperidol, comumente prescritos, estão relacionados a níveis séricos elevados das enzimas hepáticas, assim como dano hepático grave. A hepatotoxicidade induzida pela clorpromazina é ocasionada pela sua bioativação nos hepatócitos, que pode ocorrer de duas maneiras: Via catalisada pelo Citocromo p450, que produz o metabólito quinona imina altamente reativo, ou por oxidação catalisada por peroxidase, que gera radicais tóxicos²⁸.

Já em relação aos antipsicóticos de segunda geração, a clozapina está principalmente associada à hepatotoxicidade²⁹. De acordo com Chou e colaboradores (2014) observa-se aumento assintomático no nível de transaminase sérica em até 60% dos pacientes tratados com clozapina, em que 15 a 30% apresentaram elevação dupla ou tripla. O aumento dos níveis séricos das enzimas hepáticas é, na maioria das vezes, transitório e assintomático. Ainda assim, existem muitos relatos de dano hepático induzidos pela clozapina acompanhando doses moderadas, porém, na maioria dos casos, os pacientes se recuperam da lesão hepática induzida por clozapina após interromper o tratamento³⁰.

Em relação ao uso da quetiapina, observa-se que podem ocorrer anormalidades nos testes hepáticos em até 30% dos pacientes em terapia de longo prazo, entretanto as elevações são raramente acima de três vezes o limite superior do normal. As alterações das aminotransferases costumam ser leves, assintomáticas e transitórias, e reverterem-se mesmo com a descontinuação do medicamento^{31,32}. Casos raros de lesão hepática aguda clinicamente aparente foram relatados devido à quetiapina. A icterícia tem início dentro de um a quatro semanas após o início da droga, e o padrão de elevação das enzimas séricas é tipicamente hepatocelular. A maioria dos casos é de gravidade leve a moderada e curso autolimitado. Instâncias de insuficiência hepática aguda foram relatadas, mas não síndrome de desaparecimento do ducto biliar ou lesão hepática crônica^{33,34}.

No que diz respeito aos anticonvulsivantes, o ácido valpróico é metabolizado majoritariamente pelo fígado, podendo ocasionar aumento dos níveis séricos, principalmente de ALT e AST e, em alguns casos, em falência hepática. Dependendo do grau, esse efeito adverso pode ser reversível ou não^{35,36}. Já a carbamazepima está associada ao estímulo à apoptose celular, além de aumentar os níveis séricos de ALT, AST e PAL. A fisiopatologia da hepatotoxicidade dessa droga é ligada a colestase intra-hepática crônica ocasionada por comprometimento dos ductos e infiltrado inflamatório, uma vez que esse fármaco é também metabolizado em grande parte pelo fígado³⁷.

A terapia prolongada com paracetamol em doses acima de quatro gramas diárias gera elevações transitórias nos níveis séricos de aminotransferase em uma proporção de indivíduos, na maioria das vezes a partir de três a sete dias, e com valores de pico acima de três vezes elevados em 39% dos pacientes. Essas elevações são geralmente assintomáticas e desaparecem rapidamente com a interrupção da terapia ou redução da dosagem e, em alguns casos, desaparecem mesmo com a continuação da dose total³⁸.

É necessário ressaltar que uma das principais limitações deste trabalho reside na amostra analisada (REMUME de Fortaleza), podendo não ser representativa acerca da diversidade de fármacos disponíveis e consequentemente comprometendo a generalização dos resultados para outras populações e cenários clínicos. A falta de dados longitudinais é outra limitação significativa, o que torna mais difícil entender a evolução temporal das interferências laboratoriais ao longo do tratamento. A dependência exclusiva das bases de dados utilizadas (Bulário Eletrônico da ANVISA e o *UpToDate*®) pode impedir que outras fontes incluam informações pertinentes.

Diversas linhas de pesquisa podem ser exploradas para avançar no entendimento da temática abordada. Primeiramente, para fornecer uma visão mais abrangente, é importante expandir a base de dados utilizada para incluir medicamentos mais recentes e uma variedade de condições clínicas. Além disso, estudos de longo prazo devem ser considerados, para que se seja possível entender como as alterações laboratoriais mudam com o tempo e suas consequências. Investigações mais aprofundadas sobre os mecanismos moleculares que causam interferências laboratoriais, em conjunto com dados genômicos, podem ajudar no desenvolvimento de técnicas de prevenção e manejo, além de melhorar a compreensão das respostas individuais aos medicamentos.

Conclusão

Os medicamentos da REMUME do município de Fortaleza-CE, utilizados em situações clínicas que envolvem o sistema nervoso central, podem ocasionar alterações laboratoriais. Diante disso, é necessário que os profissionais de saúde tenham conhecimento e consigam reconhecer as reações adversas que podem ser identificadas a partir dessas alterações laboratoriais, evitando desta maneira, os problemas relacionados aos medicamentos. Além disso, é necessário realizar notificações de farmacovigilância das reações adversas desta classe de medicamentos, para contribuir na conduta clínica de outros pacientes.

Fontes de financiamento

A realização deste estudo não contou com financiamento de nenhuma instituição ou empresa.

Colaboradores

LSG, BRAP, LMFD e JLM realizaram a concepção, desenho e orientação de estudo. LSG, BRAP e LMFD realizaram a coleta dos dados e os revisaram. LSG, BRAP, LMFD, JLM, BVSP e MHSS revisaram criticamente o artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada, são responsáveis por todas as informações do trabalho e, garantem exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.



Referências

1. Ferraro S, Braga F, Panteghini M. Laboratory medicine in the new healthcare environment. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(4):523-33. DOI: 10.1515/cclm-2015-0803.
2. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne WPHG, Erdem-Eraslan L, et al. Impact of interactions between drugs and laboratory test results on diagnostic test interpretation - a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(12):2004-2009. DOI: 10.1515/cclm-2018-0900.
3. Ferreira BC, Dos Santos KL, Rudolph SC, et al. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão de literatura. *Rev Eletrônica de Farmácia*. 2009;4(1): 33-43. DOI: 10.5216/ref.v6i1.5859
4. Yao H, Rayburn ER, Shi Q, et al. FDA-approved drugs that interfere with laboratory tests: A systematic search of US drug labels. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017; 54(1):1-17. DOI: 10.1080/10408363.2016.1191425.
5. Dos Santos SLF, Borges RN, Barros KBNT. Drugs that interfere with the results of laboratory tests: an integrative review of the literature. *RBAC*. 2018;50(2):105-10. DOI: 10.21877/2448-3877.201800581.
6. Ferreira AF, Rocha CP, Vieira LM, et al. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. *Rev Brasileira de Farmácia*. 2013;(94):94-101.
7. Cosci F, Chouinard G. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications. *Psychother Psychosom*. 2020 Sep 1;89(5):283-306. DOI: 10.1159/000506868.
8. Oliveira JR, Varallo FR, Jirón M, Ferreira IM, Siani-Morello MR, Lopes VD, Pereira LR. Descrição do consumo de psicofármacos na atenção primária à saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2021; Jan 11;37:e00060520. DOI: 10.1590/0102-311X00060520.
9. Katanić J, Stanimirov B, Sekeruš V, Đanić M, Pavlović N, Mikov M, Stankov K. Drug interference with biochemical laboratory tests. *Biochemia Medica*. 2023; 33(2):020601. DOI: 10.11613/BM.2023.020601.
10. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas [Internet]. Organização Pan-Americana da Saúde (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5). Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28455>.
11. Bulário Eletrônico [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>. Acesso em: 18/05/2023.
12. Drug Information [Internet]. Uptodate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>.
13. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;20(2):109-17. DOI: 10.2165/00002018-199920020-00002.
14. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurological Sciences*. 2014 Jul;35:983-93. DOI: 10.1007/s10072-014-1701-0.
15. Castellanos-Sinco HB, Ramos-Peñafiel CO, Santoyo-Sánchez A, et al. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism. *Rev. Medica del Hosp. Gen. de Mex*. 2015;78(3):135-143. DOI: 10.1016/j.hgmx.2015.07.001.
16. Qahtani SAA. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med*. 2018; 11(6): 5501-5512.
17. Pagno AR, Gross CB, Gewehr DM, et al. Drug therapy, potential interactions and iatrogenesis as factors related to frailty in the elderly. *Rev. bras. geriatr. gerontol*. 2018; 21(05): 610-619. DOI: 10.1590/1981-22562018021.180085.
18. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância [Internet]. Organização Mundial da Saúde. Available from: <https://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf>.
19. Rocha FL, Hara C, Paprocki J. Doença mental e estigma. *Rev Med Minas Gerais*. 2015; 25(4): 590-596. DOI: 10.5935/2238-3182.20150127.
20. Amorim KPC, Garrafa V, De Melo AD, et al. Participantes de ensaios clínicos em oncologia: perfil e aspectos envolvidos nas suas decisões. *Trab. educ. saúde*. 2018; 16(3): 1381-1402. DOI: 10.1590/1981-7746-sol00139.
21. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi MR. Antiepileptic drugs: a consideration of clinical and biochemical outcome in patients with epilepsy. *International journal of preventive medicine*. 2013 May;4(Suppl 2):S330.
22. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, et al. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci*. 2014;35(7):983-93. DOI: 10.1007/s10072-014-1701-0.
23. Balda MV, Garay OU, Papale RM, et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(2):109-14. DOI: 10.1097/YIC.000000000000060.
24. Padda J, Khalid K, Syam M, Kakani V, Tonpouwo GK, Dhakal R, Padda S, Cooper AC, Jean-Charles G. Association of Anemia With Epilepsy and Antiepileptic Drugs. *Cureus*. 2021 Nov 7;13(11). DOI: 10.7759/cureus.19334.
25. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):187-193. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.187.
26. Wolf JM, Wolf LM. Uma revisão sobre a terapêutica anticoagulante oral no manejo da trombose. *Rev. Saúde e Biol*. 2017; 12(1): 66-78.
27. Vukotić NT, Đorđević J, Pejić S, et al. *Arch Toxicol*. 2021; 95(3): 767-789. DOI: 10.1007/s00204-020-02963-4.
28. MacAllister SL, Young C, Guzdek A. Molecular cytotoxic mechanisms of chlorpromazine in isolated rat hepatocytes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013; 91(1): 56-63. DOI: 10.1139/cjpp-2012-0223.
29. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, et al. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb 6; 8(1): 26-38. DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i1.26.

30. Chou AIW, Lu M, Shen WW. Hepatotoxicity induced by clozapine: a case report and review of literature. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10: 1585–1587. DOI: 10.2147/NDT.S67654.
31. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology.* 2015 Jun 1;148(7):1340-52. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
32. Das A, Guarda LA, Allen LG. Liver injury associated with quetiapine: an illustrative case report. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2017 Oct 1;37(5):623-5. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000749.
33. Druschky K, Toto S, Bleich S, Baumgärtner J, Engel RR, Grohmann R, Maier HB, Neyazi A, Rudolph YJ, Rüter E, Schwörer H. Severe drug-induced liver injury in patients under treatment with antipsychotic drugs: Data from the AMSP study. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2021 May 28;22(5):373-86. DOI: 10.1080/15622975.2020.1819565.
34. Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R, Merchan-Naranjo J, Rodriguez-Latorre P, Martínez-Cantarero MC, Andrés P, Alda JA, Munoz-Samons D, Ilzarbe D, Arango C. One-year prospective study of liver function tests in children and adolescents on second-generation antipsychotics: is there a link with metabolic syndrome? *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2018 Sep 1;28(7):463-73. DOI: 10.1089/cap.2017.0117.
35. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatric Neurology.* 2017 Dec 1;77:23-36. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013.
36. Meseguer ES, Elizalde MU, Borobia AM, Ramírez E. Valproic acid-induced liver injury: A case-control study from a prospective pharmacovigilance program in a tertiary hospital. *Journal of Clinical Medicine.* 2021 Mar 10;10(6):1153. DOI: 10.3390/jcm10061153.
37. Sasaki E, Iida A, Oda S, *et al.* Pathogenetic analyses of carbamazepine-induced liver injury in F344 rats focused on immune- and inflammation-related factors. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2016; 68(1): 27-38. DOI: 10.1016/j.etp.2015.09.004.
38. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, Karlsen TH, European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology.* 2019 Jun 1;70(6):1222-61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.