

Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais

Interference of medicines in laboratory exams

Raquel S. Silva; Caroline P. Domingueti; Marlon S. Tinoco; Júlio César Veloso; Mariana L. Pereira; André O. Baldoni; Danyelle R. A. Rios

Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Realizar um levantamento sobre a interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. **Métodos:** Utilizamos a Relação Municipal dos Medicamentos Essenciais (Remune) de um município de médio porte do estado de Minas Gerais e as seguintes fontes de informações: Dynamed, Micromedex® e Nursing Reference Center. **Resultados:** Observamos que a maioria (67,7%) dos medicamentos da Remune pode interferir em um ou mais exames laboratoriais; entre eles, as principais classes de medicamentos são os diuréticos, betabloqueadores, betalactâmicos, sulfonamidas, macrolídeos, antidepressivos tricíclicos e antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. **Conclusão:** É muito importante divulgar o conhecimento a respeito dessas interferências para que os profissionais da área da saúde possam identificar as possíveis alterações nos exames, reduzindo erros analíticos e diagnósticos e monitoramentos equivocados. Portanto, faz-se necessária a educação continuada sobre as interferências de medicamentos nos exames laboratoriais.

Unitermos: medicamentos genéricos; técnicas de laboratório clínico; erros de diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: Conduct a survey on the interference of drugs in laboratory tests. **Methodology:** To identify the interference of each medication in laboratory tests, the Municipal List of Essential Medicines (Remune) of a medium-sized municipality in the state of Minas Gerais was used along with the following sources of information: Dynamed, Micromedex® and Nursing Reference Center. **Results:** We observed that the majority (67.7%) of Remune drugs can interfere in one or more laboratory tests; among them, the main classes of drugs are diuretics, beta blockers, β -lactams, sulfonamides, macrolides, tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants. **Conclusion:** It is extremely important to disseminate knowledge about these interferences so that health professionals are alert and know how to identify the possible changes, reducing analytical errors and subsequently misdiagnosis and erroneous monitoring. Continued education on drug interference in laboratory tests is equally important.

Key words: generic drugs; clinical laboratory techniques; diagnostic errors.

RESUMEN

Objetivo: Llevar a cabo una encuesta acerca de la interferencia de los medicamentos en las pruebas de laboratorio. **Métodos:** Usamos la Relación Municipal de Medicamentos Esenciales (Remune) de una municipalidad mediana en el estado de Minas Gerais y las siguientes fuentes de información: Dynamed, Micromedex® y Nursing Reference Center. **Resultados:** Observamos que la mayor parte (67,7%) de los medicamentos de Remune puede interferir en una o más pruebas de laboratorio; entre ellos, las principales clases son los diuréticos, beta bloqueadores, betalactámicos, sulfonamidas, macrólidos, antidepressivos tricíclicos y antidepressivos inibidores selectivos de la recaptación de serotonina. **Conclusión:** Es muy importante divulgar el conocimiento respecto a esas interferencias para que los profesionales de la salud puedan identificar las posibles alteraciones en las pruebas,

reduciendo errores analíticos y diagnósticos y monitoreos equivocados. Por lo tanto, es necesaria una educación continuada acerca de las interferencias de medicamentos en las pruebas de laboratorio.

Palabras clave: medicamentos genéricos; técnicas de laboratório clínico; errores diagnósticos.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são as principais fontes de variação nos resultados de exames laboratoriais, e nem sempre o uso deles pode ser interrompido para realização desses exames⁽¹⁾. Alguns fármacos podem levar a resultados falso negativos ou falso positivos; ter acesso a essa informação é muito importante para a rotina do laboratório, bem como para a clínica médica e a assistência farmacêutica, pois pode gerar mudança no diagnóstico clinicolaboratorial e interferir no monitoramento e na avaliação do prognóstico do paciente⁽²⁾.

Dessa forma, é imprescindível a obtenção de dados sobre os medicamentos e seu tempo de uso pelo paciente nos últimos dez dias antes da coleta do material biológico para a realização do exame laboratorial. Comumente, os pacientes se esquecem de relatar alguns fármacos que usam ao pessoal do laboratório, portanto, é necessário ficar atento diante de anormalidades nos exames⁽³⁾.

Vários medicamentos podem causar interferências biológicas (*in vivo*) e analíticas (*in vitro*) que impactam os exames laboratoriais. Quando um medicamento induz a alteração de um marcador biológico por meio de mecanismo fisiológico ou farmacológico, ocorre a interferência *in vivo* ou reação adversa ao medicamento. Por exemplo, as alterações nas dosagens séricas de ácido úrico, que podem ser causadas pelo uso de enalapril e hidroclorotiazida⁽²⁾. Por outro lado, a interferência *in vitro* do fármaco ou de seu produto de biotransformação pode ocorrer em alguma etapa analítica em que esses testes podem interagir com as substâncias dos reagentes químicos empregados, gerando um falso resultado da análise⁽²⁾. A título de exemplo, a redução que o ácido ascórbico pode causar nos níveis plasmáticos de glicose quando medido pelo método da glicose oxidase⁽³⁾.

Diante do exposto, é importante que tanto os profissionais que trabalham em laboratórios clínicos quanto os envolvidos na assistência aos pacientes saibam reconhecer quais os tipos de interferências que os medicamentos podem causar nos resultados dos exames laboratoriais, visto que eles podem alterar alguns marcadores e interferir na conduta dos profissionais de saúde. Além disso, o cuidado deve ser maior com pacientes tratados com vários medicamentos concomitantemente por tempo prolongado, pois as chances de interferências são maiores.

O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento sobre a interferência nos exames laboratoriais dos medicamentos

presentes na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (Remune) de um município de médio porte do estado de Minas Gerais, a fim de alertar e divulgar esse conhecimento para a população e os profissionais da saúde.

MÉTODOS

O presente estudo utilizou a última versão da Remune (130 medicamentos pertencentes a diferentes classes) de um município de médio porte do estado de Minas Gerais (234.937 habitantes⁽⁴⁾), disponibilizada pela Secretaria Municipal de Saúde (Semusa) em 2019. A partir dos dados obtidos, foi realizada uma pesquisa sobre as interferências que cada medicamento pode causar em exames laboratoriais, por meio do *site* Portal Saúde Baseado em Evidências, utilizando as bases de dados Dynamed, Micromedex® e Nursing Reference Center. Os nomes dos medicamentos em inglês foram utilizados como palavras-chave. Posteriormente, os medicamentos foram categorizados de acordo com a Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), que distribui as substâncias ativas em diversos grupos, conforme o órgão ou sistema em que atuam e suas propriedades terapêuticas, químicas e farmacológicas⁽⁵⁾. Com base nessa busca, uma tabela foi construída para ser utilizada como material de consulta rápida por todos os profissionais de saúde envolvidos na assistência ao paciente.

RESULTADOS

Os medicamentos presentes na Remune utilizados na atenção básica estavam distribuídos de acordo com a classificação ATC em relação ao tratamento de: distúrbios do aparelho digestivo e do metabolismo e suplementos alimentares; distúrbios em órgãos hematopoiéticos e no sangue; distúrbios do aparelho cardiovascular; distúrbios dermatológicos; distúrbios do aparelho geniturinário, hormônios sexuais e imunoglobulinas; processos inflamatórios e do hipotireoidismo; doenças infecciosas sistêmicas; distúrbios do sistema musculoesquelético; distúrbios do sistema nervoso e do sono; doenças parasitárias; e distúrbios do aparelho respiratório. A interferência desses medicamentos em exames laboratoriais está representada na **Tabela** de acordo com o grupo a que pertence.

TABELA – Interferências em exames laboratoriais causadas por medicamentos utilizados para diversos tratamentos

Tratamento de distúrbios do aparelho digestivo e do metabolismo e suplementos alimentares		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Suplemento alimentar	Ácido fólico	-
Antiemético	Bromoprida	-
Sais para reidratação oral	Cloreto de sódio, glicose anidra, cloreto de potássio, citrato de sódio di-hidratado	-
Suplemento alimentar	Complexo B	-
Hipoglicemiante	Glibenclamida	-
Hipoglicemiante	Glicazida	-
Antiácido	Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio	↑ níveis séricos de cálcio ↓ níveis séricos de fosfato
Hipoglicemiante	Insulina humana NPH	↓ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de magnésio
Hipoglicemiante	Insulina humana regular	↓ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de magnésio
Hipoglicemiante	Linagliptina	↑ níveis séricos de ácido úrico
Hipoglicemiante	Metformina	Falso positivo para cetonas na urina ↓ níveis séricos de ácido fólico ↓ níveis séricos de vitamina B12
Antifúngico	Nistatina	-
Antiulceroso	Omeprazol	Falso positivo para o THC na urina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↓ níveis séricos de magnésio
Suplemento alimentar	Piridoxina	Falso positivo para metadona na urina Falso positivo para opiáceos na urina ↑ níveis séricos de AST ↓ níveis séricos de ácido fólico ↑ níveis séricos de urobilinogênio
Tratamento de distúrbios em órgãos hematopoiéticos e no sangue		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antiplaquetário	Ácido acetilsalicílico	↑ níveis séricos de glicose Grandes dosagens (1,3 g quatro vezes ao dia): ↑ excreção urinária e ↓ níveis séricos de ácido úrico Baixas dosagens (< 325 mg três vezes ao dia): ↓ excreção urinária e ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis de VMA na urina ↓ níveis séricos de TSH Doses altas: ↑ tempo de protrombina
Suplemento alimentar	Ácido fólico	Altas doses contínuas: ↓ níveis séricos de vitaminas do complexo B (vitaminas B1, B2, B3, B5, B6, B7 e B12)
Antiplaquetário	Clopidogrel	↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de GGT ↑ níveis séricos de colesterol total ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de ácido úrico
Anticoagulante	Dabigatrana	↓ níveis de hemoglobina
Anticoagulante	Enoxaparina	↓ hematócrito ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de potássio

→

Anticoagulante	Heparina	↓ Trombocitopenia ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de potássio ↓ hematócrito
Antianêmico	Sulfato ferroso	O sangue oculto nas fezes pode ser obscurecido pela coloração preta do ferro nas fezes
Anticoagulante	Varfarina sódica	Hematúria macroscópica ou microscópica
Tratamento de distúrbios do aparelho cardiovascular		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antiarrítmico	Amiodarona	↓ níveis séricos de T ₄ ↓ níveis séricos de T ₃
Anti-hipertensivo Antianginoso	Anlodipino	-
Anti-hipertensivo Antianginoso Antiarrítmico	Atenolol	↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de LDL-c ↓ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de triglicérides ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ títulos de ANA ↑ níveis séricos de glicose
Anti-hipertensivo	Captopril	↑ níveis séricos de acetona na urina Neutropenia Agranulocitose Proteinúria ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina Falso positivo para ANA
Anti-hipertensivo Antianginoso	Carvedilol	↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de LDL-c ↓ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de triglicérides ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ níveis séricos de glicose ↑ títulos de ANA
Anti-hipertensivo	Clonidina	↑ níveis séricos de glicose ↓ concentrações de catecolaminas urinárias e VMA Falso positivo para teste Coombs
Antiarrítmico Cardiotônico	Digoxina	-
Anti-hipertensivo	Enalapril	Neutropenia Agranulocitose ↑ níveis séricos de potássio
Anti-hipertensivo Diurético	Espironolactona	Falso aumento nos níveis de digoxina ↑ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de sódio ↑ níveis séricos de magnésio ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↑ atividade da renina plasmática ↑ níveis de excreção urinária de cálcio ↑ níveis séricos de cortisol

→

Anti-hipertensivo Diurético	Furosemida	<ul style="list-style-type: none"> ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ níveis séricos de glicose ↓ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de sódio ↓ níveis séricos de cálcio ↓ níveis séricos de magnésio ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina
Anti-hipertensivo	Hidralazina	<ul style="list-style-type: none"> ↓ níveis séricos de hemoglobina Leucopenia Agranulocitose ↓ trombocitopenia Falso positivo no teste Coombs direto
Anti-hipertensivo Diurético	Hidroclorotiazida	<ul style="list-style-type: none"> ↓ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de cloro ↑ níveis séricos de cálcio ↓ níveis séricos de magnésio ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ níveis séricos de glicose ↑ níveis séricos de colesterol ↑ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de triglicérides ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de creatinina ↓ níveis séricos de sódio
Antianginoso Vasodilatador coronariano	Dinitrato de isorssobida	-
Antianginoso Vasodilatador coronariano	Mononitrato de isossorbida	-
Anti-hipertensivo	Losartana	<ul style="list-style-type: none"> ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de potássio
Anti-hipertensivo	Metildopa	<ul style="list-style-type: none"> Falso aumento nos níveis de catecolaminas ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de sódio ↑ níveis séricos de prolactina ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ tempo de protrombina Falso positivo para teste de Coombs direto
Anti-hipertensivo Antianginoso	Nifedipina retard	Falso positivo para ANA e testes de Coombs
Anti-hipertensivo Antianginoso Antiarrítmico	Propranolol	<ul style="list-style-type: none"> ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de LDL-c ↓ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de triglicérides ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ títulos de ANA ↓ ou ↑ níveis séricos de glicose

→

Antilipêmico	Sinvastatina	↑ hemoglobina glicada ↑ níveis séricos de glicose ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de GGT ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de creatinofosfoquinase
Tratamento de distúrbios dermatológicos		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antifúngico	Cetoconazol	↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↓ níveis séricos de testosterona
Antifúngico	Clotrimazol	↑ níveis séricos de AST
Limpeza de lesões	Colagenase + clorafenicol	-
Anti-inflamatório	Dexametasona	-
Analgésico	Lidocaína	-
Antibiótico	Neomicina + bacitracina	-
Antibiótico	Permanganato de potássio	-
Antibiótico	Sulfadiazina de prata	Agranulocitose Anemia aplástica Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica
Tratamento de distúrbios do aparelho geniturinário, hormônios sexuais e imunoglobulinas		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Anticoncepcional	Algestona + estradiol	-
	Imunoglobulina anti-RH	-
Anticoncepcional	Levonorgestrel	-
Anticoncepcional	Levonorgestrel + etinilestradiol	-
Anticoncepcional	Medroxiprogesterona	↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de LDL-c ↓ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de T4 ↑ níveis séricos de T3
Anti-infeccioso	Metronidazol	-
Anticoncepcional	Noretisterona	-
Anticoncepcional	Noretisterona+ estradiol	-
Alívio de sintomas urinários	Oxibutinina	-
Tratamento de processos inflamatórios e do hipotireoidismo		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Repositor hormonal	Levotiroxina sódica	-
Anti-inflamatório	Prednisolona	↑ níveis séricos de glicose ↓ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de cálcio ↑ níveis séricos de sódio ↑ níveis séricos de colesterol total ↑ níveis séricos de LDL-c ↑ níveis séricos de triglicérides
Anti-inflamatório	Prednisona	↑ níveis séricos de glicose ↓ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de cálcio ↑ níveis séricos de sódio ↑ níveis séricos de colesterol total ↑ níveis séricos de LDL-c ↑ níveis séricos de triglicérides
Tratamento anti-infeccioso de uso sistêmico		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Tratamento de infecção cutânea e mucosa por Herpes	Aciclovir	↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↓ clearance da creatinina

→

Antibiótico	Amoxicilina	<p>↓ níveis de hemoglobina Anemia hemolítica Leucopenia Agranulocitose Trombocitopenia ↑ níveis de glicose na urina</p>
Antibiótico	Amoxicilina + clavulanato	<p>Ácido clavulânico: falso positivo para teste de Coombs ↓ níveis de hemoglobina Anemia hemolítica Leucopenia Agranulocitose Trombocitopenia ↑ níveis de glicose na urina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de AST e ALT</p>
Antibiótico	Azitromicina	<p>↑ tempo de protrombina Leucopenia Trombocitopenia ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de creatinofosfoquinase ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↑ níveis séricos de glicose</p>
Antibiótico	Cefalexina	<p>Falso positivo no teste de Coombs direto Neutropenia Trombocitopenia Eosinofilia ↑ níveis de glicose na urina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina</p>
Tratamento anti-infeccioso de uso sistêmico		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antibiótico	Ceftriaxona	<p>Falso positivo para o teste de Coombs ↓ níveis de hemoglobina Reticulocitose Hemoglobinúria Eosinofilia Leucopenia Linfocitose Tempo de protrombina prolongado Neutropenia Agranulocitose Trombocitopenia ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina</p>

→

Antibiótico	Ciprofloxacino	Falso positivo para opiáceos na urina Anemia (incluindo hemolítica e aplásica) Trombocitopenia Leucopenia Agranulocitose Pancitopenia ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
Antibiótico	Clarithromicina	↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de ureia
Antibiótico	Doxiciclina	Falso aumento nos níveis urinários de catecolaminas ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de amilase
Antibiótico	Espiramicina	-
Antibiótico	Eritromicina	Falso aumento de catecolaminas urinárias ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina
Tratamento anti-infeccioso de uso sistêmico		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antifúngico	Fluconazol	↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina
Antifúngico	Itraconazol	↓ níveis séricos de potássio
Antifúngico	Metronidazol	↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de triglicérides
Antibiótico	Nitrofurantoina	Falso positivo para glicose na urina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina
Antibiótico	Norfloxacino	Falso positivo para opiáceos na urina em imunoensaios Cristalúria
Antibiótico	Penicilina benzatina	Falso positivo no teste de Coombs direto Falso positivo para glicose na urina com reagente de Benedict Anemia hemolítica Agranulocitose Leucopenia Neutropenia ↑ proteinúria ↑ níveis séricos de potássio após grandes doses ↑ níveis séricos de sódio após grandes doses ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina
Antibiótico	Penicilina benzatina + procaína	-
Agente antituberculoso Antibiótico	Rifampicina	-
Antibiótico	Sulfadiazina	↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina Hematúria Proteinúria Cristalúria

→

Tratamento anti-infeccioso de uso sistêmico		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antibiótico	Sulfametoxazol+ trimetoprima	Falso aumento nos níveis de creatinina Falso aumento nos níveis de metotrexato ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de creatinina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina
Tratamento de distúrbios do sistema musculoesquelético		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Tratamento de osteoporose	Alendronato de sódio	-
Tratamento de artrite gotosa e hiperuricemia	Alopurinol	↓ níveis séricos e urinários de ácido úrico ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↓ hemácias Trombocitopenia ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↓ <i>clearance</i> da creatinina
Relaxante da musculatura esquelética	Baclofeno	↑ níveis séricos de glicose ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de AST e ALT
Anti-inflamatório	Diclofenaco de sódio	↓ níveis de hemoglobina ↓ hematócrito ↓ níveis séricos de fosfatase alcalina ↓ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de ureia ↓ níveis séricos de creatinina
Anti-inflamatório	Ibuprofeno	↓ níveis de hemoglobina ↓ hematócrito Leucopenia Trombocitopenia ↓ <i>clearance</i> da creatinina ↑ tempo de sangria ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de AST e ALT ↓ níveis séricos de glicose
Tratamento de distúrbios do sistema nervoso e do sono		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Anticonvulsivante	Ácido Valpróico	Falso positivo para cetona na urina Trombocitopenia Leucopenia ↑ níveis séricos de AST e ALT
Ansiolítico	Alprazolam	↓ hematócrito Neutropenia
Antidepressivo	Amitriptilina	↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
Antiparkinsoniano	Biperideno	-
Antidepressivo	Bupropiona	Falso positivo para anfetamina na urina

→

Anticonvulsivante	Carbamazepina	<p>Falso aumento nos níveis de perfenazina Falso positivo para antidepressivos tricíclicos Pancitopenia Falso negativo no teste para detecção de HCG Trombocitopenia Leucopenia ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de ureia ↓ níveis séricos de sódio ↑ níveis séricos de colesterol ↑ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de triglicérides Proteinúria Glicosúria</p>
Estabilizador de humor	Carbonato de lítio	↑ níveis séricos de sódio
Antidepressivo	Clomipramina	<p>Leucopenia Agranulocitose Trombocitopenia Anemia Pancitopenia ↑ níveis séricos de ALT e AST ↑ ou ↓ níveis séricos de glicose</p>
Ansiolítico	Clonazepam	<p>↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de AST e ALT</p>
Antipsicótico	Clorpromazina	<p>Falso positivo no teste de fenilcetonúria Falso positivo para salicilato na urina Falso negativo ou falso positivo no teste para detecção de HCG Falso positivo para bilirrubina na urina Neutropenia Agranulocitose ↓ hematócrito ↓ níveis de hemoglobina Leucopenia ↓ granulócitos Trombocitopenia ↑ níveis séricos de prolactina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina</p>
Ansiolítico	Diazepam	-
Analgésico Antipirético	Dipirona	-
Anticonvulsivante	Fenitoína	<p>Falso positivo para barbitúricos na urina Trombocitopenia Leucopenia Agranulocitose Pancitopenia ↓ níveis séricos de T4 Pode causar resultados de teste de supressão de dexametasona abaixo do normal ↑ níveis séricos de glicose ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de GGT</p>
Anticonvulsivante	Fenobarbital	<p>Falso aumento nos níveis de pentobarbital ↓ níveis séricos de bilirrubina</p>

→

		Proteinúria ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de ALT e AST ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinafosfoquinase ↑ ou ↓ níveis séricos de glicose ↓ níveis séricos de cálcio ↓ níveis séricos de sódio ↓ níveis séricos de ácido úrico
Antidepressivo	Fluoxetina	
Ansiolítico	Flurazepam	-
Antipsicótico	Haloperidol	↑ níveis séricos de prolactina ↓ níveis séricos de colesterol Leucopenia Neutropenia Agranulocitose
Antipsicótico	Dacanoato de haloperidol	-
Antidepressivo	Imipramina	↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
Antiparkinsoniano	Levodopa + benserazida	Falso negativo para glicose na urina Falso positivo para cetona urinária Falso aumento nos níveis de catecolaminas e seus metabólitos na urina e no plasma Falso positivo no teste de Coombs
Antiparkinsoniano	Levodopa + carbidopa	Falso negativo para glicose na urina Falso positivo para cetona urinária Níveis falsamente elevados de catecolaminas e seus metabólitos na urina e no plasma Falso positivo no teste de Coombs ↓ níveis de hemoglobina ↓ hematócrito Agranulocitose Anemia hemolítica e não hemolítica Trombocitopenia Leucocitose ↑ níveis séricos de glicose ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de iodo ligado às proteínas séricas ↓ níveis séricos de ureia ↓ níveis séricos de creatinina ↓ níveis séricos de ácido úrico
Antipsicótico	Levomepromazina	-
Reduz os sintomas de abstinência associados à interrupção do tabagismo	Nicotina	-
Ansiolítico	Nitrazepam	-
Antidepressivo	Nortriptilina	↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
Anticonvulsivante	Oxcarbazepina	↓ níveis séricos de sódio
Analgésico Antipirético	Paracetamol	Falso aumento nos níveis séricos de ácido úrico Falso positivo para ácido 5-hidroxi-indolacético urinário ↑ níveis séricos de ALT e AST ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de LDH ↑ tempo de protrombina Falsa diminuição dos níveis séricos de glicose
Antidepressivo	Sertralina	Falso positivo para benzodiazepínicos na urina ↓ níveis séricos de ácido úrico

→

Antipsicótico	Tioridazina	Falso positivo para salicilato na urina Falso positivo ou falso negativo no teste de detecção do HCG Falso positivo para bilirrubina na urina ↓ hematócrito ↓ níveis de hemoglobina Leucopenia ↓ granulócitos Trombocitopenia ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de prolactina
Anticonvulsivante	Topiramato	↓ níveis séricos de fosfato ↓ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de AST e ALT
Ansiolítico	<i>Valeriana officinalis</i>	-
Tratamento de doenças parasitárias		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antiparasitário	Albendazol	Leucopenia ↑ níveis séricos de AST e ALT
Antiparasitário	Ivermectina	Leucopenia Eosinofilia ↑ níveis séricos de hemoglobina ↑ níveis séricos de ALT e AST
Antiparasitário	Mebendazol	Leucopenia Trombocitopenia ↓ níveis de hemoglobina Neutropenia (incluindo agranulocitose) ↑ transitório nos níveis séricos de ureia ↑ transitório nos níveis séricos de AST e ALT ↑ transitório nos níveis séricos de fosfatase alcalina
Antiparasitário	Permetrina	-
Antiparasitário	Pirimetamina	↓ níveis séricos de ácido fólico ↓ níveis séricos de vitamina B12 Leucopenia Trombocitopenia Pancitopenia Anemia megaloblástica
Tratamento de distúrbios do aparelho respiratório		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Broncodilatador	Aminofilina	Falsa diminuição nos níveis de fenobarbital
Anti-inflamatório	Beclometasona	-
Anti-inflamatório	Budesonida	-
Descongestionante nasal	Cloreto de sódio	-
Antialérgico	Loratadina	-
Antialérgico	Prometazina	Falso positivo para salicilato na urina Falso positivo ou falso negativo no teste de detecção do HCG Leucopenia Agranulocitose ↑ níveis séricos de glicose
Broncodilatador	Salbutamol	↓ níveis séricos de potássio

ALT: alanina aminotransferase; ANA: anticorpo antinuclear; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gama glutamiltransferase; HCG: gonadotrofina coriônica humana; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDH: lactato desidrogenase; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; THC: tetraidrocannabinol; TSH: hormônio estimulante da tireoide; T3: tri-iodotironina; T4: tiroxina; VMA: ácido vanilmandélico.

Observamos que a maioria (67,7%) dos medicamentos da Remune pode interferir em um ou mais exames laboratoriais. Entre eles, as principais classes de medicamentos são os diuréticos, que alteram principalmente os níveis de eletrólitos;

os betabloqueadores, que alteram o perfil lipídico; os betalactâmicos e sulfonamidas, que causam alteração no hemograma; os macrolídeos e antidepressivos tricíclicos, que alteram as enzimas hepáticas; e os antidepressivos inibidores seletivos da receptação

de serotonina, que afetam os níveis de glicose e ácido úrico. Os principais exames laboratoriais que sofreram interferência foram: função hepática (46 medicamentos), teste de glicemia (31 medicamentos) e painel eletrolítico (29 medicamentos).

DISCUSSÃO

Verificamos que os medicamentos atenolol, propranolol, carvedilol, hidroclorotiazida, carbamazepina, haloperidol, clopidogrel, medroxiprogesterona, prednisolona e prednisona podem causar alteração do perfil lipídico como principal interferência biológica. Assim, é importante monitorar o perfil lipídico dos pacientes em uso desses medicamentos, já que a elevação dos níveis séricos de triglicérides e do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e a redução dos níveis séricos do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) estão associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁽⁶⁾.

Ácido acetilsalicílico, atenolol, carvedilol, clonidina, furosemida, hidroclorotiazida, propranolol, sinvastatina, prednisolona, prednisona, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato de potássio, azitromicina, penicilina benzatina, cefalexina, nitrofurantoína, baclofeno, ibuprofeno, amitriptilina, clomipramina, fenitoína, fluoxetina, imipramina, levodopa + benserazida, levodopa + carbidopa, nortriptilina, paracetamol, prometazina, ciprofloxacino e carbamazepina estão associados a alterações no metabolismo da glicose por meio de diminuição da secreção ou ação da insulina. Como aumentam a glicemia como interferência biológica, é importante monitorar os níveis glicêmicos dos pacientes que os utilizam. Além disso, caso o paciente tenha diabetes *mellitus*, pode ser necessário ajustar a dose do antidiabético⁽⁷⁾.

Os principais medicamentos que causam interferência biológica na função hepática são omeprazol, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, enoxaparina, heparina, captopril, losartana, metildopa, sinvastatina, cetoconazol, medroxiprogesterona, clotrimazol, amoxicilina + clavulanato, azitromicina, penicilina benzatina, cefalexina, claritromicina, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, metronidazol, nitrofurantoína, sulfametoxazol + trimetoprima, alopurinol, baclofeno, diclofenaco de sódio, ibuprofeno, ácido valproico, amitriptilina, carbamazepina, clonazepam, clomipramina, clorpromazina, fenitoína, fluoxetina, levodopa + carbidopa, nortriptilina, tiordazina, topiramato, albendazol, ivermectina, mebendazol, ceftriaxona, ciprofloxacino, piridoxina e paracetamol. Alguns desses fármacos

são hepatotóxicos, sendo importante monitorar a função hepática medindo as enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (PAL), bem como bilirrubinas dos pacientes que os utilizam. Ademais, caso o paciente apresente alguma doença hepática, pode ser necessário ajustar a dose do medicamento⁽⁸⁾.

As drogas que causam interferência biológica na função renal, com risco de aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina e redução do *clearance* da creatinina, são: clopidogrel, atenolol, captopril, carvedilol, espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, losartana, metildopa, propranolol, aciclovir, azitromicina, cefalexina, claritromicina, nitrofurantoína, sulfametoxazol + trimetoprima, alopurinol, diclofenaco de sódio, ibuprofeno, carbamazepina, fluoxetina, levodopa + carbidopa, mebendazol, aciclovir, ceftriaxona e sulfadiazina. Alguns desses medicamentos são nefrotóxicos⁽⁹⁾, conseqüentemente, para a prevenção da doença renal crônica, é relevante o monitoramento da função renal por meio da avaliação da taxa de filtração glomerular e da albuminúria⁽¹⁰⁾. Além disso, alguns desses medicamentos são contraindicados ou devem ter a dose ajustada em pacientes que já apresentam doença renal⁽⁹⁾.

Linagliptina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, atenolol, carvedilol, espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, metildopa e propranolol possuem como interferência biológica o aumento dos níveis de ácido úrico, sendo importante monitorar os níveis séricos desse analito em pacientes que utilizam esses medicamentos devido ao risco de desenvolvimento de gota – doença caracterizada pelo acúmulo de cristais de urato monossódico em articulações, tecido sinovial, ossos, pele e rins – independentemente da presença ou ausência de manifestações clínicas⁽¹¹⁾.

Os eletrólitos são essenciais para o funcionamento básico da vida, como a manutenção da neutralidade elétrica nas células, a geração e a condução de potenciais de ação em nervos e músculos⁽¹²⁾. As drogas que alteram os níveis de eletrólitos (sódio, potássio, magnésio, cálcio) são hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio, insulina humana recombinante (NPH), insulina humana regular, omeprazol, enoxaparina, heparina, atenolol, captopril, carvedilol, enalapril, espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, losartana, metildopa, propranolol, prednisolona, prednisona, azitromicina, penicilina benzatina, sulfametoxazol + trimetoprima, ibuprofeno, carbamazepina, carbonato de lítio, fluoxetina, oxcarbazepina, topiramato, salbutamol e itraconazol. Níveis elevados ou reduzidos de

eletrólitos podem resultar em um desequilíbrio no organismo, interrompendo suas funções normais, com risco de complicações, como a morte; portanto, é importante monitorar os níveis séricos em pacientes que são tratados com esses medicamentos⁽¹²⁾.

Ácido acetilsalicílico, amiodarona, fenitoína e medroxiprogesterona são capazes de interferir biologicamente nos níveis dos hormônios tireoidianos tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), responsáveis pela regulação do metabolismo, e também nos níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH), produzido e liberado pela hipófise anterior e responsável por regular a secreção dos hormônios tireoidianos⁽¹³⁾. Portanto, é fundamental o monitoramento dos hormônios tireoidianos dos pacientes em uso dos medicamentos citados. Além disso, o ajuste da dose pode ser necessário em pacientes que possuem hipotireoidismo tratados com levotiroxina⁽¹⁴⁾.

Alguns medicamentos podem até causar alterações no hemograma: dabigatrana, hidralazina, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato, penicilina benzatina, diclofenaco de sódio, ibuprofeno, clorpromazina, clomipramina, levodopa + carbidopa, tioridazina, mebendazol, ceftriaxona, ciprofloxacino e sulfadiazina de prata. Eles reduzem os níveis de hemoglobina, causando anemia. Metformina, piridoxina e pirimetamina também podem causar redução dos níveis de vitamina B12 e/ou ácido fólico, resultando em anemia megaloblástica⁽¹⁵⁾. Captopril, enalapril, hidralazina, sulfadiazina de prata, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato, azitromicina, penicilina benzatina, cefalexina, ibuprofeno, ácido valproico, alprazolam, carbamazepina, clomipramina, clorpromazina, fenitoína, haloperidol, levodopa + carbidopa, tioridazina, albendazol, ivermectina, mebendazol, prometazina, ceftriaxona, ciprofloxacino e pirimetamina podem causar interferência nos níveis de leucócitos. Se o paciente fizer uso de algum desses medicamentos, é importante monitorá-lo por meio da realização do hemograma⁽¹⁶⁾.

Em relação à coagulação sanguínea, os medicamentos que causam interferência nos níveis de plaquetas são heparina, hidralazina, sulfadiazina de prata, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato, azitromicina, cefalexina, alopurinol, ibuprofeno, ácido valproico, carbamazepina, clomipramina, clorpromazina, fenitoína, levodopa + carbidopa, tioridazina, mebendazol, ceftriaxona, ciprofloxacino e pirimetamina. Como ácido acetilsalicílico, metildopa, azitromicina, paracetamol e ceftriaxona podem causar alteração no tempo de protrombina, é fundamental monitorar os pacientes que utilizam essas drogas por meio da avaliação laboratorial do coagulograma. Além disso, caso o paciente utilize o anticoagulante oral, pode ser necessário ajustar a dose do medicamento⁽¹⁷⁾.

Metformina, omeprazol, captopril, clonidina, espironolactona, hidralazina, metildopa, nifedipina retard, amoxicilina + clavulanato, penicilina benzatina, cefalexina, doxiciclina, eritromicina, nitrofurantoína, norfloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, ácido valproico, bupropiona, carbamazepina, clorpromazina, fenitoína, fenobarbital, levodopa + benserazida, levodopa + carbidopa, paracetamol, sertralina, tioridazina, prometazina, ceftriaxona, ciprofloxacino e piridoxina são medicamentos que podem causar interferência analítica, levando a falso aumento ou falsa redução dos seguintes marcadores: anticorpo antinuclear (ANA), ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido úrico, anfetamina, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepínicos, bilirrubina, catecolaminas, cetona, creatinina, digoxina, fenilcetonúria, glicose, gonadotrofina coriônica humana (HCG), metadona, metotrexato, opiáceos, pentobarbital, perfenazina, salicilato e tetraidrocannabinol (THC). Os resultados falso positivos podem gerar interpretação errônea sobre o acometimento do paciente por um problema de saúde que ele não apresenta ou significar falha terapêutica, enquanto os resultados falso negativos podem ocasionar o não tratamento de um problema de saúde que pode agravar, gerando complicações futuras para paciente, médico e laboratório. Portanto, é essencial que os profissionais de saúde conheçam as alterações que cada medicamento pode gerar nos exames⁽³⁾.

CONCLUSÃO

Os exames laboratoriais são essenciais para que o diagnóstico clínico seja corretamente estabelecido pelo médico e a escolha terapêutica seja adequada. Um exame incorreto implica tratamento errôneo, o que pode ocasionar complicações futuras na saúde do paciente. Além disso, alguns medicamentos podem promover alterações em exames laboratoriais em decorrência de efeitos adversos, por isso é tão importante o monitoramento laboratorial dos pacientes que os utilizam.

Neste estudo, observamos que a maioria (67,7%) dos medicamentos da Remune interfere em um ou mais exames laboratoriais. Dessa forma, este levantamento é de grande relevância, pois promove a disseminação de conhecimentos a respeito das interferências que os medicamentos causam em exames laboratoriais, para que farmacêuticos, médicos e demais profissionais da área da saúde fiquem atentos e saibam identificar as possíveis interferências que aparecerão durante as análises, levando à redução de diagnósticos equivocados e monitoramentos malsucedidos.

REFERÊNCIAS

1. Ceará. Secretaria de Saúde. Laboratório Central de Saúde Pública do Estado. Manual de coleta, acondicionamento e transporte de amostras. 5 ed. Fortaleza: SESA; 2019.
2. Ferreira BC, Santos KL, Rudolph SC, Alcanfor JDX, Cunha LC. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. *Rev Eletrônica de Farmácia*. 2009; 6(1): 33-43.
3. Santos PCJL, Silva AM, Marcatto LR, et al. Interferência de medicamentos utilizados nos exames laboratoriais para monitoramento de dislipidemias e diabetes mellitus. *Unisantia Health Science*; 2017; 1(1): 18-32.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Perfil dos municípios brasileiros. 2017. Disponível em: <https://www.divinopolis.mg.leg.br/sobre-divinopolis/geografia>. [acessado em: 20 jul 2019].
5. World Health Organization. Essential medicines and health products. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. Disponível em: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/. [acessado em: 16 de dez 2019].
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017; 4(2Supl. 1): 1-76.
7. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad; 2017.
8. Lunardelli MJM, Becker MW, Blatt CR. Lesão hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico? *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*. 2016; 7(4): 31-35.
9. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RME, Daher EF, Junior GBS. Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais. *J Bras Nefrol*. 2019; 41(1): 124-30.
10. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Avaliação da função renal na doença renal crônica. *Rev Bras Análises Clínicas*. 2017; 49(1): 26-35.
11. Azevedo VF, Lopes MP, Catholino NM, Paiva ES, Araújo VA, Pinheiro GRC. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2017; 57(4): 346-55.
12. Shrimanker I, Bhattarai S. Eletrólitos. [Atualizado em: 3 de maio de 2019]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541123/>.
13. Ferreira FC, Costa SHN, Costa IR. Prevalência de disfunções tireoidianas em pacientes atendidos no Laboratório Clínico do Hospital da Polícia Militar do Estado de Goiás no período de 2015 a 2016. 2018; 50(1): 57-64.
14. Barros ACS, Xavier EM, Reis IS, Carvalho PRB, Oliveira RS, Pacheco FK. Farmacêutico Bioquímico: uma abordagem voltada para o TSH e doenças da tireoide. *Rev Saúde e Desenvolvimento Humano*. 2018; 6(1): 67-74.
15. Sinco HBC, Peñafiel COR, Sánchez AS, Jaloma JC, Murillo CM, Figueiroa EM. Megaloblastic anaemia: folic acid and vitamin B12 metabolism. *Rev Med Del Hospital General de México*. 2015; 78(3): 135-43.
16. Ferreira AL, Rocha CP, Vieira LM, Dusse LMSA, Junqueira DRG, Carvalho MG. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. *Rev Bras Farmácia*. 2013; 94(2): 94-101.
17. Wolf JM, Wolf LM. A review on oral anticoagulant therapeutics in the management of thrombosis. *Rev Saúde Biologia*. 2017; 12(1): 66-78.

AUTOR CORRESPONDENTE

Danyelle Romana Alves Rios  0000-0001-6377-241X
e-mail: danyelleromana@ufsj.edu.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.