

# INTERFERÊNCIA DE MEDICAMENTOS NOS EXAMES DE LABORATÓRIO. I

João Ciribelli Guimarães  
(UFRJ)

## 1. INTRODUÇÃO

A interferência de medicamentos nos exames de laboratório é um assunto que vem há muito tempo preocupando os analistas clínicos, que estão cada vez mais conscientes deste importante problema e têm dado a ele um tratamento especial, sendo mesmo motivo, em alguns países, de constituição de grupos de trabalhos para estudar pormenorizadamente o tema em questão.

Os efeitos que os medicamentos podem exercer sobre os testes de laboratório podem ser considerados sobre quatro principais aspectos:

1. O primeiro a ser considerado é o que se refere aos efeitos analíticos (*"in vitro"*), nos quais o medicamento e/ou seus metabólitos podem interferir, em qualquer estágio, com a dosagem de um determinado constituinte. É em química clínica o termo **"INTERFERÊNCIA ANALÍTICA"** é geralmente reservado para este efeito.

2. O segundo aspecto importante é o que diz respeito ao efeito biológico (*"in vivo"*), no qual o medicamento provoca uma mudança em uma variável biológica por um mecanismo fisiológico, farmacológico ou toxicológico (efeito *in vivo*). Este segundo aspecto inclui não só os efeitos primários desejáveis, mas também os indesejáveis, ou efeitos colaterais, também conhecidos como efeitos secundários.

Os efeitos biológicos primários refletem a ação terapêutica do medicamento na patogênese da doença para a qual o medicamento é dado.

Os efeitos biológicos secundários podem ou não serem desejáveis. Eles são adicionais à ação terapêutica do medicamento e podem causar alterações inesperadas nos parâmetros bioquímicos.

3. Ainda no que se refere aos efeitos dos medicamentos *"in vitro"* e algumas vezes também os *"in vivo"*, podem influenciar os limites de referência (valores normais) de uma dada dosagem e as decisões feitas pelos clínicos, por exemplo nas investigações em química clínica.

Como exemplo disto podem-se mencionar as investigações em química clínica feitas em pessoas que, sem o conhecimento do médico solicitando os testes, estão tomando analgésicos, tranquilizantes, hipnóticos, anticoncepcionais orais, etc.

4. E finalmente, o aspecto relacionado ao monitoramento do medicamento-terapia no qual os testes laboratoriais estão desempenhando cada vez mais uma parte importante.

Até agora tais testes têm sido usados principalmente para avaliar a eficácia de tratamento (Ex: agentes hipoglicêmicos, agentes hipolipêmicos, anticoagulantes, etc). Recentemente, a dosagem de certas substâncias, tais como os triglicéridios, tem sido usada no inquérito de pessoas tomando anticoncepcionais orais.

Os testes laboratoriais estão

sendo usados também para avaliar a atividade de enzimas metabolizantes de medicamentos, especialmente para seguimento de sua indução.

Os objetivos a serem atingidos nos estudos de efeitos dos medicamentos devem compreender:

a) estimativa da interferência com os procedimentos analíticos causados *"in vitro"* pelas reatividades químicas ou propriedades físicas dos medicamentos;

b) determinação dos efeitos *"in vivo"* dos medicamentos sobre os constituintes biológicos;

c) descrição da influência dos medicamentos nos limites de referência (valores normais);

d) seleção de testes de laboratório para exames dos medicamentos;

e) avaliação dos testes de laboratório usados para monitorar o tratamento e prever intolerância ao medicamento ou ausência de efeito.

## 2. INTERFERÊNCIAS ANALÍTICAS

As interferências analíticas podem ser devidas aos próprios medicamentos ou a seus metabólitos. Os medicamentos podem interferir por causa de suas propriedades físicas, como, por exemplo, cor ou fluorescência. Este tipo de interferência é particularmente importante quando a reação é feita em soluções ácidas ou alcalinas.

As interferências podem também ser devidas às propriedades químicas dos medicamentos, mais precisamente em quantidades

SIEST, G.; GALTEAU, MM.; TRYDING, N. (eds.) *"Drugs Effects in Clinical Chemistry"*. Part 1, the Basic Concepts. Document Stage 1, draft 6. International Federation of Clinical Chemistry, 1982.

APOTTEKSBOLAGET *"Drug Interference and Effects in Clinical Chemistry"*. 3rd. ed., Uppsala National Board of Health and Welfare - The National Corporation of Swedish Pharmacies, 1984.

grandes. O poder de redução de um medicamento ou seus metabólitos pode ser um fator importante, exemplo: acetaminofeno interfere em muitos ensaios devido às suas marcadas propriedades redutoras. Outros mecanismos tais como a formação de complexos e o desenvolvimento de precipitados podem também contribuir.

Além disso, os medicamentos podem atuar sobre enzimas, transporte de proteínas e estrutura de proteínas. Este tipo de interferência usualmente conduz à inibição, mais raramente, à inativação das propriedades catalíticas *in vitro* ou reatividades imunológicas.

As considerações mencionadas acima sugerem que a interferência analítica pode ser um problema diário. Idealmente, os métodos devem tornar-se mais específicos e exatos. Cada novo medicamento tem de ser testado para este tipo de interferência. Um protocolo geral aplicável para este tipo de estudo deve ser elaborado.

### 3. EFEITOS BIOLÓGICOS

Os efeitos biológicos *in vivo* são mais difíceis para avaliar e classificar, de qual é mais determinante. Exemplos destes efeitos:

- Os medicamentos podem ligar-se competitivamente às proteínas.

Ex.: a fenilbutazona baixa o tempo de protrombina removendo os anticoagulantes ligados às proteínas.

- A síntese de uma substância no organismo pode ser inibida.

Ex.: alguns agentes antihipertensivos alteram a síntese de metabólitos das catecolaminas.

- A síntese de enzimas metabolizantes de medicamentos pode ser aumentada (indução).

Ex.: o fenobarbital aumenta a concentração de enzimas de conjugação aumentando deste modo o "clearance" da bilirrubina.

- Os mecanismos de secreção podem ser afetados.

Ex.: a eliminação de enzimas na bile pode ser alterada pela contração do "esfincter de Oddi" pela morfina.

Os efeitos primários e secundários dos medicamentos sobre as variáveis biológicas podem ser estudados, em vários níveis de complexidade, de muitos modos.

### 4. MEDICAMENTOS E VALORES DE REFERÊNCIA (VALORES NORMAIS)

Desde que as variações intra e interindividuais dos efeitos dos medicamentos sobre as variáveis biológicas são muito grandes, é difícil presentemente estudar os efeitos dos medicamentos sobre os valores de referência. Em geral, os medicamentos devem ser considerados como fatores de exclusão nos estudos sobre os valores de referência.

Entretanto, para certas classes de medicamentos, por exemplo os anticoncepcionais orais, vale a pena conhecer seus efeitos sobre os limites de referência para as concentrações sanguíneas em populações bem definidas. Um questionário com referência à ingestão do medicamento na ocasião da amostragem é necessário.

### 5. TESTES DE LABORATÓRIO NAS INVESTIGAÇÕES DE MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS EM ANIMAIS E NO HOMEM

Os testes de laboratório são largamente usados nas investigações de monitoramento de medicamentos. Alguns países já têm grupos de trabalho organizados, os quais têm recomendados métodos para um programa padrão de en-

saio para ser feito antecipadamente durante as experiências em animais ou no homem.

Tal programa inclui:

- medidas das atividades enzimáticas e análises em série dos principais constituintes químicos do soro;
- análise dos constituintes urinários;
- "clearance" da creatinina
- exames hematológicos.

### 6. TESTES LABORATORIAIS NA MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### 6.1 TESTES LABORATORIAIS COMO INDICADORES DA EFICIÊNCIA DE UM MEDICAMENTO

Os efeitos dos medicamentos têm, por um longo tempo, sido diretamente monitorados seguindo-se as mudanças em certos componentes do sangue.

O efeito de agentes hipoglicêmicos é monitorado pela medida da concentração de glicose no sangue; os agentes hipolipêmicos, pela medida do colesterol e triglicéridos; os agentes hipouricêmicos pela medida de ácido úrico e os anticoagulantes cumarínicos pelos níveis de protrombina e concentração de alguns fatores da coagulação.

A concentração de alguns medicamentos é também usada especificamente para baixar as concentrações de constituintes sanguíneos, como por ex.: bilirrubina com fenobarbital e ferro com agentes quelantes.

Os testes de laboratório são rotineiramente usados para seguir os efeitos dos medicamentos sobre os órgãos comprometidos. Exemplo: a baixa dos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas é um índice da eficácia da cortisonoterapia na hepatite.

## 6.2 EXAMES LABORATORIAIS NA MONITORIZAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO

Certos medicamentos causam alterações nas variáveis biológicas que devem ser monitoradas porque as mudanças podem provocar distúrbios e acidentes iatrogênicos. Como exemplo, podemos citar as mudanças da concentração de potássio sob a influência de diuréticos; do ácido úrico sob a influência de agentes quimioterápicos; da xantina e hipoxantina sob a influência de certos agentes usados para baixar a concentração de uratos sanguíneos.

## 6.3 TESTES LABORATORIAIS NA MONITORIZAÇÃO DO RISCO TERAPÊUTICO OU NA ESCOLHA DO MEDICAMENTO

Antes de serem administrados os medicamentos, testes de laboratório são necessários para estudo da função dos sistemas orgânicos e dos mecanismos homeostáticos gerais. Exemplo: a "clearance" da creatinina é ensaiada para ajuste da dose do medicamento.

A monitorização estrita dos elementos formados no sangue é necessária quando medicamentos são usados. Nos últimos anos, tornou-se usual monitorar a ingestão de contraceptivos orais através da análise dos triglicerídios e, algumas vezes, através dos testes de coagulação, como a antitrombina III. Mas, neste caso específico, os limites de referência e decisão devem ser definidos.

## 6.4 DETERMINAÇÃO DE ENZIMA PARA DETECTAR TOXICIDADE DO MEDICAMENTO

Os medicamentos podem afetar a função hepática. Os resultados dos testes laboratoriais para as

enzimas e bilirrubina estão entre aqueles mais freqüentemente afetados pelos medicamentos. O mesmo é verdadeiro para os rins. As enzimas urinárias podem ser usadas para monitorar os produtos potencialmente nefrotóxicos, como por exemplo a N-acetil-β-D-glicosaminidase. Algumas vezes os constituintes dos eritrócitos podem dar informação: a intoxicação incipiente por digitalis pode ser monitorada através do abaixamento da concentração de potássio e aumento de sódio.

## 6.5. TESTES DE LABORATÓRIO NA DEFINIÇÃO DE CONSTITUIÇÃO GENÉTICA

A determinação de fenótipos acetiladores é o melhor exemplo prático de um teste de laboratório para definir constituição genética. Outros exemplos incluem sensibilidade de glicose-6-fosfato desidrogenase em eritrócitos, colinesterase sérica e a capacidade para hidroxilação da diferilhidantoína.

## 6.6 TESTES DE LABORATÓRIO COMO INDICADORES DA ATIVIDADE DE ENZIMAS METABOLIZANTES DE MEDICAMENTOS

Entre as enzimas envolvidas no metabolismo dos medicamentos, aquelas localizadas no retículo endoplasmático são as de maior interesse. Estas enzimas são induzidas ou inibidas por certos medicamentos.

Enquanto que a medida direta dessas enzimas em biópsias destes órgãos permanece difícil na prática, há métodos indiretos baseados no estudo de constituintes endógenos ou exógenos no plasma, urina e células sanguíneas.

- Medida da clearance da antipirina.
- Medida do CO<sub>2</sub> radioativo

após a administração de antipirina marcada.

- Medida das mudanças nos substratos, como por exemplo do ácido glucúrico, ou nos metabólitos endógenos.
- Medida dos metabólitos dos medicamentos na urina ou plasma.
- Medida das enzimas em circulação nas células sanguíneas, como por exemplo a delta ALA desidratase
- Medida das concentrações plasmáticas das proteínas e enzimas específicas, como por exemplo a gama-glutamil transferase.

## 7. CONCLUSÕES

Os testes de laboratório são úteis para monitorização dos efeitos dos medicamentos, os quais causam mudanças que são desejadas, previstas ou inesperadas.

Devido ao fato de que as alterações produzidas pelos medicamentos serem usualmente pequenas, outros fatores de variação devem ser rigorosamente controlados. Os efeitos dos medicamentos devem ser relacionados à dose, ao tamanho corporal e ao tempo da administração.

Idealmente, os médicos deveriam comunicar aos analistas clínicos a natureza do tratamento e as doses dos medicamentos utilizados. Na rotina clínica isto é um objetivo difícil, mas que vale a pena para a melhoria da interpretação dos resultados dos testes.

Os efeitos dos medicamentos podem levar a diagnósticos falsos e desnecessária investigações adicionais, se os médicos clínicos não perceberem a relação ao medicamento. Se estes compostos não são para interferir com a futura interpretação dos resultados laboratoriais, então deve ser estabelecida, para cada método de ensaio, uma lista dos medicamentos que

... realmente interferem ou não. Correspondentemente, quando um novo medicamento é introduzido, ele deve idealmente ser acompanhado de uma lista dos principais testes com os quais ele interfere.

Não deve ser esquecido que alguns efeitos dos fármacos sobre os testes de laboratório são úteis, principalmente para seguir o tratamento.

Os efeitos dos medicamentos, que ultimamente têm sido estudados principalmente pelos analistas clínicos, devem tornar-se um assunto de estudo e reflexão para todos os membros das profissões da saúde, primordialmente para os médicos, farmacêuticos e enfermeiros. Os pacientes também devem ser informados de que os medicamentos podem influenciar nos resultados das análises.

Os analistas clínicos devem participar neste desejável desenvolvimento com os seguintes objetivos:

- dar informações sobre os medicamentos;
- auxiliar na definição dos riscos específicos relacionados aos medicamentos, após comparação com conhecidas variações biológicas;
- eliminar da amostragem de referência de pessoas sadias as pessoas tomando medicamentos;
- fazer uso dos dados acumulados sobre os efeitos dos medicamentos, pois eles contribuem para informar aos clínicos e educar os pacientes.

É importante ressaltar que, se um medicamento interfere com

um método analítico, ele não necessariamente interfere com outros métodos de análise. Isto implica que as técnicas analíticas dos laboratórios devem ser tanto quanto possível altamente específicas. Ex.: atualmente há métodos enzimáticos específicos para glicose, colesterol, uréia etc.

É necessário que o laboratório sempre especifique o método analítico. Ligeiras diferenças na técnica podem ser decisivas para o grau de interferência de um medicamento.

É, entretanto, difícil para o clínico saber se o medicamento afeta a técnica analítica. Aqui, os analistas têm uma grande responsabilidade. Quando os métodos analíticos são inespecíficos, os clínicos, que deveriam usar as respostas dos testes, devem estar informados dos possíveis efeitos dos medicamentos. Esta informação deve vir do laboratório, onde eles sabem quais técnicas analíticas estão sendo usadas.

Os efeitos biológicos com influência na interpretação dos resultados laboratoriais podem ser encontrados, regularmente, em todas as pessoas que são tratadas com certos medicamentos, ou irregularmente, em algumas poucas pessoas, devido à idiosincrasias.

É importante estar atento e catalogar os efeitos clinicamente significativos dos medicamentos usados em doses terapêuticas. Devido ao grande número de medicamentos neste campo, bancos de dados, contendo informações clinicamente importantes sobre os efeitos dos medicamentos em aná-

lises clínicas, estão sendo cada vez mais necessários.

Há alguns anos foi criado nos Estados Unidos, um Banco de Dados para o registro dos efeitos dos medicamentos sobre as análises clínicas: CLAUDE (Computer List of Anticipate Drug Effects) - Lista de computador dos efeitos antecipados dos medicamentos. Em 1975, ele continha 2.246 influências e descrições sobre aproximadamente 20 mil efeitos.

Em 1977, uma revisão sueca, com base na compilação acima referida, foi publicada, incluindo interferências ligadas aos medicamentos e métodos analíticos usados na Suécia. Nesta listagem só os efeitos comprovados foram aceitos.

Em 1981 e, posteriormente, em 1983, após uma nova revisão e acréscimos de dados de publicações científicas, o "National Board of Health and Welfare and The National Corporation of Swedish Pharmacies" editaram um livro com estes dados atualizados: "A interferência de medicamentos e seus efeitos em química clínica". Nesta edição atualizada, é ressaltada a diferença em nomenclatura entre interferência "in vitro" (interferência metodológica) e efeitos do medicamento "in vivo" (efeitos biológicos).

Daremos a seguir neste número e nos posteriores, a listagem dos medicamentos que interferem "in vitro" e "in vivo" nos principais parâmetros bioquímicos correntemente dosados nos laboratórios de análises clínicas.

## SANGUE - GLICOSE

## MEDICAMENTOS QUE PODEM ALTERAR A GLICOSE

AUMENTO		DIMINUIÇÃO	
Por efeito "in vivo"	<p>Ácido aminossalicílico            Ácido etacrínico            Ácido nalidíxico            Ácido nicotínico (V3)            Alcool nicotínico            Acetazolamida            Anticoncepcionais orais            Clorotiazida            Cloprostadina            Cloprostadina            Clortalidona            Corticosteróides            Cortisona            Dexametasona            Diazóido (crianças)            Efedrina            Epinefrina (c./carbocaina: V3)            Estrogénios            Éter anestésico            Fenazona            Fludimeserona            Fenotiazinas            Furosemida            Fenicoína (inibe insulina)            Glucagon            Glicocorticóides            Hidroclorotiazida            Isoniazida            Isoprenalina (V3)            Levodopa            Lítio            Meticlortiazida            Metoprolol            Morfina            Nifedipina            Oxifenbutazona            Petidina            Politiazida            Prednisolona (após 4 dias)            Propranolol (diabéticos)            Rimiterol            Sacarina (V3)            Salbutamol            Teofilina            Tiazidas            Triamcinolona            Triclorometazida</p>	Por efeito "in vivo"	<p>Ácido acetilsalicílico            Androgénios            Carbutamida            Clofibrato            Corticosteroína            Cicloheptadina (V2)            Espironolactona            Esteróides anabólicos            Estrogénios            Guanetidina            Nandrolona            Oximetolona            Potássio            Prometazina            Propranolol            Reserpina (trat. c/ tiazidas)            Trometamol</p>
Por interferência metodológica • Método de redução	<p>Ácido aminossalicílico            Ácido nalidíxico            Frutose            Levodopa            Paracetamol</p>	Por interferência metodológica • Método Good-Perid  • Método Glicose oxidase	<p>Fenformina            Tolazamida             Hidralazina            Levodopa            Dipirona            Tetraciclina</p>

URINA - GLICOSE

MEDICAMENTOS QUE PODEM ALTERAR A GLICOSE

AUMENTO		DIMINUIÇÃO	
Por efeito "in vitro"	Acetazolamida Acido aminosalicilico Acido acetilsalicilico Acido nicotnico Acido etacrinico Clorotiazida Clorpromazina Clortalidona Corticosteroides Dexametazona Efedrina Éter anestésico Fenotiazinas Furosemida Glucagon Glucocorticoides Hidroclorotiazidas Isoniazida Lactose Politiiazida Triamterolona		
Por interferência metodológica - Método de redução	Acido aminosalicilico Acido diazotico Acido nalidixico Cefalosporinas Frutose Oxitetraciclina	Por interferência metodológica - Método Glucose-oxidase	Acido Acetilsalicilico Acido Ascórbico Hidrato de cloral Levodopa Prednisona Tetraciclina (c/ Vit. C)
- Outros	Acido acetilsalicilico Acido nicotnico Bismuto, sais Cefalexina Cefalotina Cloranfenicol Dextropropoxifeno Estreptomicina Fenacetina Fenazona Furazolidona Hidrato de cloral Isoniazida Levodopa Melperona Metildopa Morfina Penicilinas Probenecida Sulfatiazol Tetraciclina		

... REFERÊNCIAS

- (1) APPEL, N.; WIRMER, V.; EBENEZER, S. Beeinflussung Klinisch-chemischer Untersuchungen durch Dextran. *Der Anaesthesist*, v. 3, p. 95-105, 1968.
- (2) BAILLY, M. Perturbations des résultats d'Analyses biochimiques provoquées par la thérapeutique. *Comptes Rendus des Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris*, p. 127, 1972.
- (3) BREUER, J.; GERHARDS E.; HAJDU P.; RICK W.; ROKA L.; STAMM D.; WOLF HP. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft fuer klinische Chemie zur Durchführung klinisch-chemischer Untersuchungen bei der Prüfung von Arzneimitteln. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, v. 14, p. 161-164, 1976.
- (4) BREUER, J. Empfehlungen zur Durchführung von klinisch-chemischen Untersuchungen bei der Prüfung von Arzneimitteln. *Dt. Ges. Klin. Chemie*, v. 5, p. 146-147, 1977.
- (5) CARAWAY, W.T. Accuracy in Clinical Chemistry. *Clin. Chem.*, v. 17 p. 63-71, 1971.
- (6) CHRISTIAN, D.G. Drug Interference with Laboratory Blood Chemistry Determinations. *Am. J. Clin. Pathol.*, v. 54, p. 118-142, 1970.
- (7) CONSTANTINO, N.V.; KABAT H.F. Drug Induced Modifications of Laboratory Test Values Revised 1973. *Amer. J. Hosp. Pharmacy*, v. 30, p. 24-71, 1973.
- (8) D'ARCI, P.F.; GRIFFITHS, J.P., *Iatrogenic Diseases*. 2nd Edition, Oxford, Oup, 1979.
- (9) DELWAIDE, P.A.; JADIN, A.; HEUSGHEM, C. Interférences des médicaments sur les déterminations effectuées en Chimie Clinique. In: HEUSGHEM, C.; LECHAT, P. (Ed.), *Les effets indésirables des médicaments*. Paris: Masson, p. 698-790, 1973.
- (10) DUKES, M.N.G. *Meyler's side effect of drugs*, 9th Ed., Amsterdam: Excerpta Medica, 1980.
- (11) *The Theory of Reference Values*. Part 1: The concept of reference values. IFCC Expert panel on Theory of Reference Values Stage 2, Draft 5 (1981)
- (12) ELKING, M.P.; KABAT, H.F. Drug Induced Modifications of Laboratory Test Values. *Amer. J. Hosp. Pharm.*, v. 25, p. 485-519, 1968.
- (13) HANSTEN, P.D. *Drug interactions*. 4th. Ed., Philadelphia: Lea and Febiger, 1979.
- (14) LINGAERDE, P.; ADLERCREUTZ, H.; HJELM, M.; HOLMGARD, A.; DE VERDIER, C.H. In: ANIDO, G.; VAN KAMPEN, E.J.; ROSALKI, S. B. (Ed.), Bern Hans Hubert, *Progress in quality control in clinical chemistry*, p. 211-217, 1973.
- (15) LUBRAN, M. The Effects of Drugs on Laboratory Values. *Med. Clin. N. Amer.*, v.53, p. 211-222, 1969.
- (16) SALWAY, J.G. Drug Interference causing Misinterpretation of Laboratory Results. How to solve the Problem. *Ann. Clin. Biochem.*, v.15, p. 44-48, 1978.
- (17) Interferences of Drugs in the Biological Processes In: SIEST, G. (Ed.), *Reference Values in Human Chemistry*. Bale: Karger, p. 283-317, 1973.
- (18) SIEST G.; YOUNG, D.S. (Ed.), *Drug Interference and Drug Measurement in Clinical Chemistry*. Bale: Karger, 1976.
- (19) SIEST, G. Drug Effects on Laboratory Test Results. *Developments in clinical biochemistry*, V. 2, In: SIEST, G. (Ed.).
- (20) SIEST, G.; AZRIA, M.; BACHMANN, C.; BASTIDE, P.; BRAQUET, P.; CHAUVEL, A.; CORTES, M.; DELATTRE J.; DELWAIDE, P.; FERRAND, G.; GALIMANY, R.; GALLI, A.; GALETTEAU, M.M.; GUELFI, J.F.; HABCKEL, R.; MARIE, C.; NOTTER, D.; PIGNARD, P.; TREBAUL, R.; TRIVIN, F. Introductory Considerations on Drug Effects in Clinical Biochemistry. *Ann. Biol. Clin.*, v. 39, p. 91-98, 1981.
- (21) SUNDERMAN, F.W. Drug Interference in Clinical Biochemistry. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, v. 1, 427-449, 1970.
- (22) WEPLER, R.; ROMMEL, K. Arzneimittel und Parameter der Laboratorium Medizin. *Deutsche Med. Wochenschr.*, v. 98, p. 48-2307, 1973.
- (23) WIRTH, W.A.; THOMPSON, R.L. The Effect of various Conditions and Substances on the Results of Laboratory Procedures. *Am. J. Clin. Pathol.*, v. 43, p. 579-590, 1965.
- (24) YOUNG, D.S.; THOMAS, D.W.; FRIEDMAN, R.B.; PESTANER, L.C. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. *Clin. Chem.* v. 18, p. 1041-1303, 1972.
- (25) YOUNG, D.S.; PESTANER, L.C.; GIBBERMAN, V. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. *Clin. Chem.*, v. 21 p. 1D-632D, 1975.