

MESTRADO
MEDICINA LEGAL

Presença de antidepressivos em amostras post-mortem: casuística interna, avaliação e interpretação dos valores obtidos de acordo com o diagnóstico diferencial médico-legal

Muriela Nânci da Fonseca Madureira

M
2019

Presença de antidepressivos em amostras post-mortem: casuística interna, avaliação e interpretação dos valores obtidos de acordo com o diagnóstico diferencial médico-legal

Muriela Nânci da Fonseca Madureira



Muriela Nânci da Fonseca Madureira

Presença de antidepressivos em amostras post-mortem: casuística interna, avaliação e interpretação dos valores obtidos de acordo com o diagnóstico diferencial médico-legal

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina Legal submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Orientador– Doutor André Alexandre Lobo Lopes de Castro

Categoria– Professor Auxiliar convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Especialista Superior de Medicina Legal do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

Afiliação– Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Co-orientador– Mestre Sónia Maria Lemos Heleno Tarelho

Categoria– Especialista Superior de Medicina Legal do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

Afiliação– Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Doutor André Castro e Engenheira Sónia Tarelho, o meu profundo agradecimento pela sugestão do tema, pelas pessoas incríveis que são, por todo o carinho, apoio e amizade, por todos os ensinamentos, conselhos, críticas e exigência que me permitiram evoluir ao longo do desenvolvimento desta dissertação e acima de tudo, por acreditarem sempre em mim. A minha gratidão.

À Professora Corália Vicente, por todo o apoio estatístico, por todos os momentos de partilha de conhecimentos, por todo o tempo disponibilizado, pelos conselhos e orientações na concretização deste trabalho e por último, mas não menos importante, por todo o carinho. O seu apoio foi fundamental nesta etapa. O meu muito obrigado.

Ao INFARMED, por gentilmente me disponibilizar os dados solicitados que tanto contribuíram para o presente trabalho.

A toda a equipa do Serviço de Química e Toxicologia Forenses da Delegação do Norte do INMLCF, I. P, pela hospitalidade, carinho e boa disposição ao longo do último ano.

Aos meus pais, por me darem sempre força e acreditarem em mim, pelo amor incondicional e por todos os sacrifícios que realizaram, para que eu pudesse concretizar este sonho.

À minha irmã Viviana, por estar sempre ao meu lado e principalmente, por nos apoiarmos mutuamente, ao longo do nosso percurso académico. Obrigada por seres um exemplo a seguir.

Às minhas amigas e colegas de Mestrado, Brunelly Cavalcante, Catarina Almeida, Catarina Teixeira e Cleonice Centeio, por nos termos conhecido nesta etapa académica e por cada momento que compartilhamos ao longo desta caminhada. Obrigada pela vossa amizade, será para a vida.

Às minhas amigas de sempre, Bruna Maciel, Inês Rodrigues, Mara Rebelo e Vânia Gonçalves, pela vossa amizade ao longo destes sete anos, por todas as aventuras inesquecíveis, momentos de felicidade e de descontração. Sem o vosso apoio esta etapa teria sido mais difícil.

RESUMO

A Depressão Major é um grave problema de saúde pública e uma das patologias psiquiátricas mais comuns na nossa sociedade, sendo o suicídio o sintoma nuclear e o mais temido. A prescrição de antidepressivos (ADs) é o tratamento de 1ª linha em casos de depressão moderada a grave. Nas últimas décadas, o consumo de antidepressivos aumentou exponencialmente na Europa, com diversas publicações a evidenciar controvérsia em torno da utilização destas substâncias. Um ponto crucial desta reflexão é questionar, desde logo, se os ADs aumentam o risco de comportamento suicidário acima do que é causado pela doença subjacente, a Depressão Major, ela própria a principal causa de suicídio. O objetivo deste trabalho foi avaliar a casuística interna do Serviço de Química e Toxicologia Forenses da Delegação do Norte do INMLCF, I.P., relativamente à prevalência de ADs, de acordo com a etiologia médico-legal. Através de um estudo analítico, observacional, transversal e retrospectivo foram selecionados 9213 casos post-mortem autopsiados no Norte de Portugal, com pedido de análise toxicológica, entre junho de 2013 e maio de 2018. De acordo com os dados obtidos, constatou-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre os ADs e a etiologia médico-legal ($p < 0,001$), verificando-se que a presença de ADs no Homicídio (15,5%), no Acidente Doméstico (16,2%) e no Suicídio (30,0%) apresentaram uma percentagem superior ao esperado (15,2%). Do número total de casos post-mortem analisados, 1420 (15,4%) corresponderam a suicídio. Destes, 426 (30,4%) reportaram a presença de ADs. A maioria dos casos de suicídio positivos para ADs pertenciam ao sexo feminino (51,5%) comparativamente com o sexo masculino (22,9%), $p < 0,001$. Paralelamente, a maioria destes casos pertenciam à população não jovem (≥ 25 anos; 98,5%), com maior representatividade na faixa etária dos 65 ou mais anos ($p = 0,002$). Os cinco ADs mais comuns em Suicídio foram a Mirtazapina ($N = 107$), a Trazodona ($N = 98$), a Sertralina ($N = 86$), a Venlafaxina ($N = 77$) e o Citalopram ($N = 60$), representando 75% do total de casos positivos em suicídio. Constatou-se que apenas 11,3% ($N = 48$) do número total de suicídios positivos para ADs foram contextualizados como suspeita de intoxicação medicamentosa. A maioria dos ADs identificados/quantificados no Suicídio encontravam-se em concentrações consideradas terapêuticas (72%), com algumas exceções. As menores percentagens de níveis terapêuticos corresponderam à suspeita de intoxicação, enquanto que a grande maioria destes casos estavam associados a outros atos suicidas alternativos. Em contrapartida, 28% dos ADs encontravam-se em concentrações consideradas tóxicas, na sua maioria associados a outros atos suicidas alternativos que não intoxicação. Investigou-se a presença de ADs no Suicídio concomitantemente com outras substâncias medicamentosas, etanol e drogas de abuso, sendo apenas encontradas diferenças estatisticamente significativas nas duas primeiras situações ($p < 0,001$). A preocupação demonstrada pelas autoridades relativamente à prescrição e ao consumo dos antidepressivos está, aparentemente, a surtir efeito na população jovem (< 25 anos), alertando para a necessidade da continuidade de implementação de medidas preventivas na área de saúde mental e da extensão do Plano Nacional de Prevenção do Suicídio.

Palavras-chave: Antidepressivos, Suicídio, Casos post-mortem e Toxicologia forense.

ABSTRACT

Depression Major is a serious public health issue, being one of the most common psychiatric pathologies in our society, with suicide as the nuclear and most feared symptom. Antidepressants (ADs) prescription is the 1st line treatment in cases of moderate to severe depression. In recent times, the consumption of antidepressants has increased exponentially in Europe, with several publications showing controversy over the use of these substances. A crucial point of this discussion is to question, first and foremost, whether ADs increase the risk of suicidal behavior over and above the underlying disease, Depression Major, itself the leading cause of suicide. The aim of this study was to evaluate the internal casuistry of the Forensic Chemistry and Toxicology Service of the North Branch of the Portuguese National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences, regarding the prevalence of ADs, according to the medical-legal etiology. Through an analytical, observational, cross-sectional and retrospective study, 9213 postmortem autopsies in the North of Portugal, with request for toxicological analysis, were selected between June 2013 and May 2018. According to the data obtained, it was found that there was a statistically significant association between ADs and the medical-legal etiology ($p < 0,001$). It was verified that the presence of ADs in Homicide (15,5%), Accident Domestic (16,2%) and Suicide (30,0%) shown a higher than the expected percentage (15,2%). Of the total number of postmortem cases analyzed, 1420 (15,4%) corresponded to suicide. Of these, 426 (30,4%) reported the presence of ADs. The majority of suicide cases positive for ADs belonged to females (51,5%) compared to males (22,9%), $p < 0,001$. Also, the majority of cases belonged to the non-young population (≥ 25 years old, 98,5%), with greater representativeness in the age group of 65 years or older ($p = 0,002$). The five most common ADs in Suicide were Mirtazapine (N=107), Trazodone (N=98), Sertraline (N=86), Venlafaxine (N=77) and Citalopram (N=60), representing 75% of the total positive cases in suicide. It was found that only 11,3% (N=48) of the total number of positive suicides for ADs were contextualized as suspected of medicine intoxication. The most ADs identified/quantified in Suicide were in concentrations considered therapeutic (72%), with some exceptions. The lower percentages of therapeutic levels corresponded to the suspicion of intoxication, whereas the great majority of these cases were associated with other alternative suicidal acts. In contrast, 28% of ADs were in concentrations considered toxic, mostly associated with alternative suicidal acts other than intoxication. The presence of ADs in Suicide was investigated concomitantly with other drug substances, ethanol and drugs of abuse, and only statistically significant differences were found in the first two cases ($p < 0,001$). The authorities concern about the prescription and consumption of antidepressants seems to have an effect on the young population (< 25 years), warning of the need for continuity of preventive measures in the area of mental health and the extension of the Portuguese National Plan for the Prevention of Suicide.

Keywords: Antidepressants, Suicide, Postmortem Cases and Forensic Toxicology.

DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA

Alguns dos resultados obtidos nesta dissertação foram apresentados em reuniões científicas:

- ✓ Em forma de *poster*, apresentado no 17.º Congresso Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, realizado entre 22 a 24 de novembro de 2018, em Coimbra.



SERVIÇO DE QUÍMICA E TOXICOLOGIA FORENSES
Estudo ecológico sobre o consumo de antidepressivos e suicídio na União Europeia
 Muriela Madureira^{1,2}, André Castro^{1,2}, Sónia Tarelho¹, João Miguel Franco¹
¹ INMLCF, I.P. - Delegação do Norte - Serviço de Química e Toxicologia Forenses
² Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto



INTRODUÇÃO

A Depressão Major é, atualmente, um grave problema de saúde pública. A prescrição de antidepressivos (ADs) é o tratamento de primeira linha em casos de depressão moderada a grave. Neste sentido, verificou-se, nas últimas décadas, um aumento exponencial do consumo de ADs na Europa, levando a intoxicações graves e letais. Apesar da classificação dos ADs não ser consensual, geralmente classificam-se segundo o mecanismo de ação: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs), Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (ISRSNs), Tricíclicos (TCAs), Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs) e outros antidepressivos.

Uma questão problemática em relação ao consumo de ADs é a sua associação com o suicídio, principalmente os ISRSs, o que tem levado a FDA e às Agências Europeias, desde 2003, a emitir advertências neste contexto. Deste modo, vários estudos epidemiológicos têm vindo a evidenciar controvérsia em torno dos ADs (Figura 1).

O presente estudo ecológico tem como objetivos: 1) Avaliar e interpretar as tendências de utilização de ADs e as taxas de suicídio em países da UE; 2) Averiguar se o suicídio aumentou ou diminuiu com a utilização de ADs entre o período de 2003-2015 e 3) Comparar o impacto das variações do consumo de ADs e das taxas de suicídio em duas séries temporais: 2003-2008 e 2008-2015, em Portugal.

MATERIAL E MÉTODOS

Analisaram-se os dados sobre a utilização de antidepressivos (DDD/1000/dia) e a taxa de mortalidade padronizada (SDR) por suicídio entre 2003-2015, abrangendo-se 14 dos 28 países da UE. Os restantes países foram excluídos devido à falta de dados, de uma ou de ambas as variáveis.

Fonte dos dados
 DDD/1000/dia
 ✓ Foram obtidos através da base de dados OCDE; ✓ Corresponde à proporção da população que diariamente recebe tratamento com um determinado fármaco numa determinada dose média; ✓ Apenas os ADs de classe N06A do Sistema de Classificação de Fármacos (ATC) foram incluídos na análise.

SDR por suicídio
 ✓ Foram obtidos através da base de dados Eurostat; ✓ Mede o nº de mortes por suicídio em 100 000 habitantes; ✓ Dados ajustados a uma distribuição etária padrão, a fim de medir as taxas de mortalidade, independentemente das diferentes faixas etárias dessa população; ✓ Assumiu-se que os procedimentos de registo de suicídio permaneceram os mesmos entre países ao longo do tempo.

Análise Estatística
 Efetuada com recurso ao coeficiente de correlação ordinal de Spearman
 Avaliar a direção e a magnitude da associação entre a SDR por suicídio e a DDD/1000/dia, utilizando-se o nível de significância de 0,05
 Programa MedCalc, versão 18.10.2

Estudos ecológicos: Correlação inversa entre o consumo de ADs e a taxa de suicídio. Estudos observacionais: Correlação significativa do risco de tentativas de suicídio entre pacientes que consomem ADs versus o placebo. Meta-análises de ensaios clínicos: Pacientes que consomem ADs apresentam maior risco de suicídio em comparação com o placebo.

Figura 1: Estudos epidemiológicos e a controvérsia em torno dos antidepressivos

RESULTADOS

Tendências de utilização de ADs e das taxas de suicídio em países da UE entre 2003-2015

DDD/1000/dia

- República Checa (225%)
- Eslováquia (188%)
- Estónia (141%)
- Portugal (124%)
- Luxemburgo (48%)
- Dinamarca (46%)
- Hungria (40%)
- Holanda (26%)

Média: Aumento de 76%

SDR por suicídio

- Estónia (-37%)
- Estónia e Finlândia (-35%)
- Hungria (-32%)
- República Checa (-22%)
- Portugal (-2%)
- Holanda (22%)
- Luxemburgo (19%)
- Reino Unido (7%)

Média: Diminuição de 18%

Relativamente às regiões agrupadas (Tabela 1), verificou-se que a média da SDR por suicídio mais baixa da UE corresponde à região com a média da DDD/1000/dia mais alta (Sul), sendo que o inverso também se verifica. Isto é, a média da SDR por suicídio mais alta da UE corresponde à região com a média da DDD/1000/dia mais baixa (Oriente ou Leste).

Tabela 1: Média da SDR por suicídio e DDD/1000/dia por regiões geográficas da UE entre 2003-2015

	Norte	Ocidente e Centro	Oriente ou de Leste	Sul ou Mediterrâneo	Todos os países
Média SDR por suicídio	14,0	15,0	15,1	8,9	13,4
Média DDD/1000/dia	70	49	22	64	50

Impacto das variações da utilização de ADs e das taxas de suicídio em Portugal entre 2003-2008 e 2008-2015

Em Portugal, o impacto das variações estudadas demonstrou um aumento da variação de utilização de ADs nas duas séries temporais, embora mais pronunciado entre 2003-2008. Observou-se uma diminuição na variação da taxa de suicídio entre 2003-2008 verificando-se, contudo, o efeito contrário entre 2008-2015 (Tabela 2).

Tabela 2: Impacto das variações do consumo de ADs e das taxas de suicídio em Portugal em 2 séries temporais

Séries Temporais	Varição da SDR por suicídio	Varição da DDD/1000/dia
2003-2008	↓ -12%	↑ 72%
2008-2015	↑ 11%	↑ 30%

Correlação entre o suicídio e o consumo de ADs em países da UE

De forma global, observou-se uma correlação inversa estatisticamente significativa entre o suicídio e o consumo de ADs ($r_s = -0,321$; $p < 0,0001$), isto é, ao ↑ da DDD/1000/dia parece corresponder uma ↓ da SDR por suicídio. Aparentemente, na maioria dos países, o consumo de ADs tem influência positiva na taxa de suicídio. No entanto, notáveis exceções foram observadas em Portugal e no Reino Unido apresentando uma correlação positiva entre as duas variáveis, sem significância estatística (Figura 2).

Europa do Norte

$r_s = -0,580^*$

Europa Oriental ou Leste

$r_s = -0,799^*$

Europa Ocidental e Central

$r_s = -0,276^*$

Europa do Sul ou Mediterrânea

$r_s = 0,409^*$

$r_s = 0,524$ $r_s = 0,256$

* $p \leq 0,05$

Figura 2: Correlação entre a SDR por suicídio e a DDD/1000/dia nas regiões geográficas agrupadas

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

- ✓ É de salientar que o coeficiente de correlação deve ser interpretado pelo que é: uma associação e não uma relação causal;
- ✓ Atribuir um papel suicidogénico aos ADs implica eliminar todos os fatores biológicos, sociais e psicológicos que afetam o ato suicida, que é um fenómeno multifatorial e, portanto, não pode ser atribuído a um único fator;
- ✓ Em Portugal, o crescimento menos acentuado do consumo de ADs entre 2008-2015 deve-se à ao decréscimo da sua prescrição por parte dos profissionais de saúde, resultante da advertência associada a este contexto, incluída nos folhetos informativos e no resumo das características dos medicamentos, em 2008, o que pode ter contribuído para o aumento da taxa de suicídio;
- ✓ Os dados obtidos permitem abrir caminho para um estudo mais aprofundado relativo a esta temática em Portugal.

17.º Congresso Nacional do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses

- ✓ Em forma de *comunicação oral*, apresentado no XVIII Simpósio da Sociedade Portuguesa de Suicidologia, realizado entre 12 e 13 de abril de 2019, em Beja.

Consumo de Antidepressivos vs Suicídio: Causa ou Consequência? 5 anos em estudo no Norte de Portugal

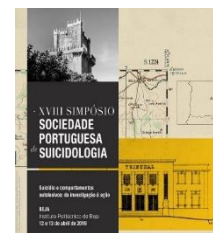
XVIII SIMPÓSIO DA SPS
12 – 13 ABRIL 2019
NERBE/AEBAL
Associação Empresarial do Baixo Alentejo e Litoral
Beja

Muriela Madureira^{1,2}, Sónia Tarelho¹, André Castro^{1,2}, Corália Vicente^{2,3}, João Miguel Franco¹

¹ INMLCF - Delegação do Norte - Serviço de Química e Toxicologia Forenses

² Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

³ CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde



Introdução: Nas últimas décadas, o consumo de antidepressivos (ADs) aumentou exponencialmente na Europa, com diversas publicações a evidenciar controvérsia em torno da utilização destas substâncias. Enquanto alguns autores afirmam que o tratamento da depressão com ADs diminui o risco de suicídio, existem outros que sugerem um possível agravamento do risco de suicídio no início do tratamento, o que desencadeou alertas por parte da FDA e da EMA sobre este contexto. Esta investigação visa avaliar a casuística interna do Serviço de Química e Toxicologia Forenses da Delegação do Norte do INMLCF, I.P., relativamente à prevalência de ADs, de acordo com a etiologia médico-legal.

Metodologia: O presente estudo analítico, observacional, transversal e retrospectivo inclui 9213 casos post-mortem autopsiados no Norte de Portugal com pedido de análise toxicológica entre junho de 2013 e junho de 2018. A análise estatística foi efetuada com recurso ao *software* IBM SPSS, versão 25.

Resultados: Do número total de casos post-mortem analisados, 1420 casos (15,4%) correspondem a suicídio. Destes, 30,4% (n=426) reportam a presença de ADs- isoladamente (n=301; ≈71%) ou em conjunto com outros ADs (n=125; ≈29%) - com maior representatividade no sexo feminino (≈52%) e na faixa etária dos 65 ou mais anos de idade (≈34%). Os cinco principais ADs encontrados foram a Mirtazapina (n=107), a Trazodona (n=98), a Sertralina (n=86), a Venlafaxina (n=77) e o Citalopram (n=60). Considerando o ato suicida isoladamente, apenas 3% (n=12) do nº total de suicídios com a presença de ADs indicam a suspeita de intoxicação medicamentosa, apresentando os restantes casos outro mecanismo de morte. Existe uma associação estatisticamente significativa entre a presença de ADs e o suicídio (p<0.05), sendo que o suicídio é duas vezes mais frequente nos consumidores de ADs.

Discussão/Conclusão: Os dados obtidos sugerem uma associação entre os ADs e suicídio, alertando para a necessidade de novas medidas preventivas na saúde mental.

Palavras-chave: antidepressivos, suicídio e toxicologia forense.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS.....	I
RESUMO.....	II
ABSTRACT.....	III
DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA.....	IV
ÍNDICE GERAL	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
ÍNDICE DE TABELAS.....	X
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	XII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XIII
CAPÍTULO I	1
I. INTRODUÇÃO	2
1. Tratamento Farmacológico da Depressão	3
1.1. História e evolução dos antidepressivos	4
1.2. Classificação dos Antidepressivos	5
1.2.1. Antidepressivos de primeira geração	7
1.2.1.1. Antidepressivos Heterocíclicos	7
1.2.2. Antidepressivos de segunda geração.....	12
1.2.2.1. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs).....	13
1.2.2.2. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSNs)	16
1.2.3. Outros antidepressivos	17
1.3. Considerações clínicas sobre a prescrição de antidepressivos	19
1.4. Consumo de Antidepressivos na Europa e em Portugal.....	22
1.5. Antidepressivos e o Suicídio	25
1.6. Investigação toxicológica de Antidepressivos em amostras post-mortem.....	31
1.7. Importância Médico-Legal do estudo dos Antidepressivos	33

CAPÍTULO II	35
II. OBJETIVOS	36
CAPÍTULO III	37
III. MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1. Tipo de estudo	38
3.2. Caracterização da fonte dos dados e da respetiva amostra	38
3.3. Método de seleção da amostra em estudo	40
3.4. Variáveis em estudo e análise dos dados	41
3.5. Considerações éticas	44
CAPÍTULO IV	45
IV. RESULTADOS	46
4.1. Caracterização da amostra	46
4.1.1. Ano em estudo	46
4.1.2. Género	46
4.1.3. Idade	47
4.1.4. Diagnóstico Diferencial Médico-Legal	48
4.1.5. Análises Toxicológicas de substâncias medicamentosas	49
4.1.5.1. Ausência ou Presença de Antidepressivos em casos post-mortem	49
4.1.5.2. Principais substâncias antidepressivas encontradas	51
4.1.5.3. Ausência ou Presença de Antidepressivos entre o grupo Suicídio e Não Suicídio ..	51
4.1.5.4. Gamas de concentração dos Antidepressivos	53
4.1.5.5. Principais substâncias antidepressivas encontradas no Não Suicídio	55
4.2. Suicídio	56
4.2.1. Ano em estudo	56
4.2.2. Género	56
4.2.3. Idade	57
4.2.4. Mecanismo de morte	59

4.2.5. Análises Toxicológicas de substâncias medicamentosas	59
4.2.5.1. Ausência ou Presença de Antidepressivos em Suicídio.....	60
4.2.5.1.1. Associação entre os Antidepressivos e o Suicídio.....	62
4.2.5.1.2. Associação entre os Antidepressivos e o Género em casos de Suicídio	63
4.2.5.1.3. Associação entre os Antidepressivos e a Faixa etária em casos de Suicídio	64
4.2.5.1.4. Principais Antidepressivos encontrados no Suicídio.....	65
4.2.5.2. Mecanismo de morte em caso de suicídio com presença de ADs.....	69
4.2.5.2.1. Suspeita de intoxicação medicamentosa.....	70
4.2.5.2.2. Suspeita de intoxicação vs outros atos suicidas alternativos.....	72
4.2.6. Presença/Ausência de outras substâncias.....	74
CAPÍTULO V	76
V. DISCUSSÃO	77
CAPÍTULO VI.....	91
VI. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS	92
CAPÍTULO VII.....	94
VII. BIBLIOGRAFIA.....	95
ANEXOS	113

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Classificação dos antidepressivos.....	6
Figura 2- Representação esquemática de uma sinapse nervosa num indivíduo normal, em caso de depressão e em tratamento com antidepressivos.....	7
Figura 3- Representação esquemática do mecanismo de ação dos IMAO.	12
Figura 4- Consumo de Antidepressivos em países da OCDE, expresso através da Dose Diária Definida por 1000 habitantes/Dia (DHD).....	23
Figura 5- Exemplo ilustrativo de um Black Box Warnings.....	27
Figura 6- Distribuição do número de casos post-mortem relativamente ao ano em estudo. .	46
Figura 7- Distribuição da amostra de acordo com o género.	47
Figura 8- Distribuição da amostra de acordo com a faixa etária.	48
Figura 9- Percentagem de casos post-mortem com presença de ADs isoladamente ou em conjunto com outros antidepressivos.	50
Figura 10- Número de casos post-mortem com presença de ADs de acordo com o ano em estudo.....	50
Figura 11- Número de casos positivos por substância antidepressiva nos 5 anos em análise.	51
Figura 12- Percentagem da casuística interna do SQTF-N com presença e ausência de ADs de acordo com a etiologia médico-legal.	52
Figura 13- Distribuição da frequência de Antidepressivos por etiologia médico-legal do grupo Não Suicídio.	55
Figura 14- Distribuição do número de casos de suicídio com pedido de análises toxicológicas relativamente ao ano em estudo.	56
Figura 15- Distribuição dos casos de suicídio de acordo com o género.	57
Figura 16- Distribuição do número total de casos de suicídio de acordo com a idade.....	58
Figura 17- Distribuição do número total de casos de suicídio de acordo com a faixa etária. .	58
Figura 18- Distribuição do número total de suicídios em função do ato suicida.....	59
Figura 19- Percentagem de casos de suicídio com presença de ADs isoladamente ou em conjunto com outros ADs.....	61
Figura 20- Distribuição do número de casos de suicídio com presença de ADs em relação ao ano em estudo.....	61
Figura 21- Distribuição da frequência de casos de suicídio com ausência ou presença de ADs.	62

Figura 22- Percentagem de casos de suicídio com presença ou ausência de ADs de acordo com o género.....	63
Figura 23- Percentagem de casos de suicídio com presença ou ausência de ADs de acordo com a faixa etária.....	65
Figura 24- Distribuição da frequência dos 5 ADs mais encontrados em função do género no suicídio.	67
Figura 25- Distribuição da frequência dos 5 ADs mais encontrados de acordo com a faixa etária no suicídio.....	68
Figura 26- Gammas de ocorrência de suicídios sob o efeito dos 5 principais antidepressivos.	69
Figura 27- Distribuição da frequência da presença de ADs em casos de suicídio de acordo com o ato suicida identificado.	69
Figura 28- Distribuição dos casos de suicídio com suspeita de intoxicação medicamentosa de acordo com a ausência ou a presença de ADs.	70
Figura 29- Percentagem dos casos de suspeita de intoxicação medicamentosa com ausência ou presença de ADs de acordo com o género.	71

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Principais indicações terapêuticas dos TCAs, grupo-alvo e observações gerais. ...	8
Tabela 2- Efeitos adversos dos TCAs por bloqueio dos recetores muscarínicos, histamínicos H ₁ , adrenérgicos α_1 , entre outros.	8
Tabela 3- Parâmetros farmacocinéticos dos diferentes tipos de TCAs.....	9
Tabela 4- Principais indicações terapêuticas dos ISRSs, grupo-alvo e observações gerais.	13
Tabela 5- Diferenças farmacodinâmicas entre os diferentes ISRS.....	14
Tabela 6- Parâmetros farmacocinéticos dos diferentes tipos de antidepressivos ISRS.....	15
Tabela 7- Nº de embalagens vendidas de antidepressivos, por substância ativa, entre junho de 2013 e maio de 2018, em Portugal Continental.....	24
Tabela 8- Evidências, pontos fortes e limitações associadas a cada tipo de estudo epidemiológico.....	26
Tabela 9- Painel de substâncias medicamentosas pesquisadas no SQTF-N do INMLCF, I.P, com exceção do grupo das benzodiazepinas.....	42
Tabela 10- Caracterização estatística relativamente à idade da amostra.	47

Tabela 11- Distribuição da casuística interna do SQTF-N de acordo com a etiologia médico-legal.....	48
Tabela 12- Rastreo e confirmação qualitativa/quantificação de substâncias medicamentosas em sangue total.	49
Tabela 13- Ausência ou Presença de ADs nos casos post-mortem em estudo.	49
Tabela 14- Distribuição da casuística interna do SQTF-N com presença ou ausência de ADs relativamente à etiologia médico-legal.	52
Tabela 15- Distribuição dos casos post-mortem por antidepressivo de acordo com os valores de referência.....	53
Tabela 16- Caracterização estatística relativamente à idade dos casos de suicídio.	57
Tabela 17- Rastreo e confirmação qualitativa/quantificação de substâncias medicamentosas nos casos de suicídio.....	60
Tabela 18- Ausência ou Presença de ADs nos casos post-mortem de suicídio.....	60
Tabela 19- Distribuição da frequência de Antidepressivos por etiologia Suicídio.....	62
Tabela 20- Distribuição da frequência de Antidepressivos em função do género em casos de suicídio.	63
Tabela 21- Distribuição da frequência dos casos de suicídio com presença de ADs por idade e género.	64
Tabela 22- Distribuição da frequência de Antidepressivos em função da faixa etária em casos de suicídio.	64
Tabela 23- Distribuição da frequência de casos de suicídio por Antidepressivos e a respetiva proporção em suicídio.....	66
Tabela 24- Diferenças de idade entre os casos de suicídio em geral versus os positivos para os cinco principais antidepressivos detetados na casuística interna do SQTF-N do INMLCF, I.P.	67
Tabela 25- Distribuição dos casos de suspeita de intoxicação medicamentosa com presença ou ausência de ADs de acordo com o género.....	70
Tabela 26- Distribuição da frequência de Antidepressivos em casos de suspeita de intoxicação medicamentosa de acordo com a faixa etária.	71
Tabela 27- Distribuição dos atos suicidas por substância antidepressiva e de acordo com os valores de referência.	73
Tabela 28- Distribuição dos casos de suicídio com presença ou ausência de ADs e outras substâncias medicamentosas que não ADs.....	74
Tabela 29- Distribuição dos casos de suicídio com presença ou ausência de ADs e etanol.	74

Tabela 30- Distribuição dos casos de suicídio com presença ou ausência de ADs e drogas de abuso.....	75
---	----

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1- Principais diferenças e semelhanças entre a monoamina-oxidase do tipo A e do tipo B.	11
Esquema 2- Representação esquemática das fases do tratamento do episódio depressivo.....	21
Esquema 3- Representação esquemática da controvérsia em torno dos antidepressivos ao longo do tempo.	28
Esquema 4- Representação esquemática da importância médico-legal das intoxicações....	33
Esquema 5- Marcha analítica.....	40
Esquema 6- Representação esquemática das variáveis em estudo.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AD	Antidepressivo
ACD	Acidente Doméstico
APA	Associação de Psiquiatria Americana
AT	Acidente de Trabalho
ATC	Classificação Anatómica, Química e Terapêutica
AV	Acidente de Viação
CID 10	International Classification of diseases 10 th edition
CF	Confira
CYP	Citocromo
DHD	Dose Diária Definida por 1000 habitantes/dia
DDD	Dose Diária Definida de um fármaco
DA	Dopamina
DGS	Direção Geral da Saúde
DP	Desvio padrão de uma amostra de dados
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDDP	Metabolito da metadona
EIA	Ensaio imuno-enzimático
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EME	Ecgoninametilester
Etiologia ML	Etiologia Médico-Legal
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GC	Cromatografia Gasosa
GC-FID	Cromatografia gasosa com <i>Headspace</i> e deteção por ionização de chama
GC-MS	Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa
GHB	Ácido gamahidroxibutírico
GL ou gl	Graus de liberdade
H	Horas
HOM	Homicídio
H0	Hipótese nula

H1	Hipótese alternativa
IC	Intervalo de confiança
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IMAO	Inibidores da Monoamina-Oxidase
IND/SI	Morte Indeterminada/Sem Informação
INMLCF, I.P.	Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
ISRSN	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
l/kg	Litro por kilograma
LimInf	Limite inferior
LimSup	Limite superior
MAO	Monoamina-Oxidase
MAO-A	Monoamina-Oxidase A
MAO-B	Monoamina-Oxidase B
m-CPP	Meta-clorofenilpiperazina
Máx	Máximo
Min	Mínimo
MDA	3,4-metilenodioxianfetamina
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
mL	Mililitro
MS	Espectrometria de Massa
NA	Noradrenalina ou Norepinefrina
N	Tamanho da amostra
Ng	Nanograma
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Nível crítico amostral; “significância” estatística de um teste
PCP	Fenciclidina
pKa	Constante de ionização ou dissociação
PM	Metabolizador Pobre
PMR	Redistribuição post-mortem

PNPS	Plano Nacional de Prevenção do Suicídio
QT	Intervalo QT
SIM/SCAN	Monitorização de iões selecionados/Análise de varrimento total de iões
SQTF-N	Serviço de Química e Toxicologia Forenses da Delegação do Norte
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SPE	Extração em fase sólida
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUIC	Suicídio
TCAs	Antidepressivos tricíclicos
T_{cal}	Símbolo da estatística do Teste de Student
T_{crit}	Valor crítico do Teste de Student
THC	Tetrahydrocannabinol
THC-COOH	Ácido Carboxílico do THC
UE	União Europeia
UM	Metabolizador Ultra-Rápido
UPLC-MS-MS	Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas
X^2 ou ET	Símbolo da estatística qui-quadrado
$X^2_{GL}(\alpha)$	Valor crítico da distribuição qui-quadrado
3-MeO-PCP	3-metoxifenciclidina
5-HT	5-hidroxitriptamina=Serotonina
11-OH-THC	11-hidroxi- Δ_9 -tetrahydrocannabinol
α	Nível de significância; probabilidade de erro do tipo I
μ	Média aritmética de uma população de dados
\bar{X}	Média aritmética de uma amostra de dados
\tilde{X}	Mediana

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

A Depressão Major é, atualmente, um grave problema de saúde pública, dada a notável difusão desta doença na população e as possíveis consequências em termos de incapacidade (Gualano et al., 2014). Sendo uma das patologias psiquiátricas mais comuns na nossa sociedade, caracteriza-se, entre outros sintomas, pela redução da autoconfiança, pensamentos culposos, pessimismo, distúrbios do sono e ideias de auto-mutilação ou suicídio (World Health Organization, 2017). A depressão pode apresentar-se sob diferentes formas - episódicas ou crónicas - causando um grande impacto social, económico e familiar (Direção-Geral da Saúde, 2017).

Segundo dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), Portugal, em 2014, encontrava-se em 3.º lugar no que diz respeito à prevalência da depressão (11,9%), sendo o país da UE com maior diferença de prevalência entre homens (5,9%) e mulheres (17,2%) (OECD, 2017). Em 2015, o total de indivíduos com depressão a nível mundial foi estimado em 350 milhões (Marcus M, Yasami MT, van Ommeren M, Chisholm D, & Saxena S., 2012), com maior prevalência em mulheres, sendo particularmente elevada na meia-idade (Van de Velde, Huijts, Bracke, & Bamba, 2013). Em 2016, esta patologia ocupava o 2º. lugar no que diz respeito à doença mental mais comum nos países da União Europeia (UE), precedendo as perturbações de ansiedade (OECD/EU, 2018).

De acordo com a revisão do estudo *Global Burden of Disease*, em 2010, as perturbações depressivas constituíam a terceira causa de carga global de doença (primeira nos países desenvolvidos), estimando-se que, em 2030, passem a ser a primeira causa a nível mundial, com o agravamento plausível das taxas de suicídio e para-suicídio (Programa Nacional para a Saúde Mental e Direção de Serviços de Informação e Análise, 2013).

De acordo com diversos estudos realizados, as perturbações mentais, nomeadamente a depressão, constituem um fator de risco importante para o suicídio na Europa (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013). Neste sentido, a depressão, na sua forma mais grave, pode ter como consequência a ideação suicida resultando, eventualmente, em suicídio (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2017).

A depressão é uma doença de etiologia multifatorial, destacando-se principalmente fatores biológicos, psicológicos e sociais. Ao nível fisiopatológico, a depressão caracteriza-se pela diminuição da biodisponibilidade de monoaminas - noradrenalina (NA), dopamina (DA) e a serotonina (5-HT) - nas sinapses nervosas do Sistema Nervoso Central (SNC) (Moret & Briley, 2011).

Assim, o diagnóstico preciso e adequado da depressão deve ser efetuado de acordo com os critérios de um dos dois sistemas de classificação internacionais atualmente disponíveis, nomeadamente a *International Classification of diseases 10th edition (CID 10)*, proposta pela OMS e o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, proposto pela Associação de Psiquiatria Americana (APA) (Soares da Silva, 2014).

Relativamente ao tratamento da Depressão, existem várias opções terapêuticas disponíveis, quer farmacológicas quer não farmacológicas (Wells, Dipiro, Schwinghammer, & Dipiro, 2009). O tratamento farmacológico (tratamento de 1^a linha) consiste essencialmente na prescrição de antidepressivos (ADs), sendo este recomendado em casos de depressão moderada a grave e completamente desaconselhado em pacientes com depressão ligeira (Direção-Geral da Saúde, 2012). Além do tratamento de 1^a linha, existem outras vias de tratamento não farmacológicas, nomeadamente a Psicoterapia e a Electroconvulsoterapia, extremamente úteis em pacientes com depressão ligeira e/ou com ideação suicida. No caso da Psicoterapia, esta pode ser combinada com o tratamento farmacológico para otimização dos resultados terapêuticos (Garrido, Andrade, & Braz Saraiva, 2014). Porém, a Electroconvulsoterapia é geralmente utilizada como último recurso em depressões resistentes a outras formas de terapia ou intolerantes a estas, tais como a terapia farmacológica (Greene & Harris, 2008). A escolha da opção terapêutica a utilizar no tratamento da depressão varia de indivíduo para indivíduo e depende das necessidades do mesmo, isto é, das características e da gravidade da depressão e das circunstâncias sociais (p.ex. uma depressão ligeira, como consequência de uma perda familiar resolve-se facilmente, na maioria dos casos, com uma psicoterapia de suporte, não sendo necessário recorrer aos psicofármacos) (Soares da Silva, 2014).

1. Tratamento Farmacológico da Depressão

O tratamento farmacológico constitui uma das ferramentas mais utilizadas no tratamento da Depressão Major, pelo que se torna relevante o estudo dos antidepressivos através do seu mecanismo de ação e efeitos adversos. Posto isto, e dado que existem inúmeros antidepressivos à venda em Portugal, será feita uma referência detalhada aos principais ADs analisados/pesquisados no serviço de Química e Toxicologia Forenses da Delegação do Norte (SQTF-N) do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses I.P. relativamente à sua classificação, às suas farmacodinâmicas e farmacocinéticas, assim como à interação com outros fármacos e os seus possíveis efeitos adversos e toxicidade. O painel de ADs pesquisados no SQTF-N do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses I.P.

prevê os seguintes: Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, Dotiepina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Imipramina, Maprotilina, Mianserina, Mirtazapina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina, Trazodona, Trimipramina e Venlafaxina. Deste modo, abrange todas as classes de ADs, com exceção dos IMAO (Inibidores da Monoamina-Oxidase), cujo consumo tem vindo a diminuir ao longo do tempo a nível nacional. Este painel corresponde aos ADs mais consumidos em Portugal Continental.

1.1. História e evolução dos antidepressivos

Os antidepressivos são agentes psicotrópicos, psicofármacos ou fármacos psicoativos, pertencentes ao grupo de substâncias químicas que atuam sobre o SNC, afetando os processos mentais e alterando a percepção, as emoções e/ou os comportamentos de quem os consome (Fernandes, Affonso, De Sousa, & De Medeiros, 2012; Korolkovas & Burckhalter, 2008).

A Organização Mundial de Saúde, em 1976, propôs dois critérios de classificação de psicofármacos: a classificação farmacológica e a classificação terapêutica. Segundo a primeira classificação, podem ser divididos em sedativos ansiolíticos, antipsicóticos, antidepressivos, libertadores indiretos de catecolaminas, psicodislépticos (alucinogénios), metabolitos do SNC e antagonistas da serotonina. Contudo, de acordo com a segunda classificação, os psicofármacos dividem-se nos seguintes grupos: sedativos ansiolíticos, antipsicóticos, antidepressivos, alucinogénios e substâncias para sintomatologia neurovegetativa (Korolkovas & Burckhalter, 2008).

O termo “psicofármaco” tem sido amplamente utilizado ao longo dos anos, embora somente no final da década de 1950 a Psicofarmacologia tenha tido o devido reconhecimento, com a introdução de moléculas com fins terapêuticos (acidentalmente descobertas), como a Iproniazida e a Imipramina, o que permitiu que a depressão passasse a ser encarada como uma patologia passível de tratamento (Lopez-Munoz & Alamo, 2009). De facto, a partir desta data, verificou-se um avanço científico na abordagem e no tratamento de patologias mentais (Remísio, Aguiar, & Vaz, 2002).

A partir dos anos 80, foram sintetizados numerosos fármacos, com estruturas químicas e mecanismos de ação distintos e posteriormente introduzidos na prática clínica, em consequência dos efeitos secundários, interações medicamentosas e toxicidade dos ADs mencionados anteriormente. Porém, todos influenciam a concentração de neurotransmissores na fenda sináptica, determinando alterações adaptativas dos recetores pré e pós-sinápticos que explicam o tratamento da depressão (Soares da Silva, 2014). Contudo, torna-se pertinente

referir que existem também outras patologias do foro psíquico cujo tratamento implica a administração de fármacos antidepressivos, tais como as Perturbações de Ansiedade (Perturbações de Pânico com ou sem Agorafobia, Ansiedade Generalizada, Obsessivo-Compulsiva, Stress Pós-traumático e Ansiedade Social), Dor neuropática, Fibromialgia, Obesidade, Abandono do Tabagismo e Distúrbio de Atenção com Hiperatividade (Direção-Geral da Saúde, 2011).

1.2. Classificação dos Antidepressivos

Segundo diversos estudos, os antidepressivos são mais eficazes que o placebo no que diz respeito ao tratamento da Depressão moderada a grave em adultos, principalmente a médio e a longo prazo (Direção-Geral da Saúde, 2011; Remísio et al., 2002). Em terapias longas, a taxa de remissão com utilização dos ADs pode ser baixa, atingindo apenas os 30%. No entanto, é de salientar que, enquanto alguns pacientes recuperam espontaneamente com este tipo de psicofármacos, 30 a 40% dos pacientes não apresentam melhorias com o tratamento farmacológico (Rang, Flower, Henderson, & Ritter, 2011a).

No que diz respeito à eficácia clínica dos antidepressivos (quando considerados de forma individual ou por classes), parece não existirem diferenças significativas entre eles, embora varie entre indivíduos. De um modo geral, as diferentes classes de antidepressivos apresentam eficiência semelhante, possuindo, no entanto, efeitos adversos distintos (Rang et al., 2011a). Posto isto, escolher o antidepressivo mais adequado depende de alguns fatores, tais como, a tolerabilidade e o perfil de segurança do mesmo, a idade do paciente, o custo, a história individual do paciente, os antecedentes de resposta a tratamentos anteriormente realizados, a presença de co-morbilidade física, entre outros (Direção-Geral da Saúde, 2011). Além disso, cada paciente pode responder melhor a um fármaco do que a outro (Potter & Hollister, 2007).

Apesar da classificação dos antidepressivos não ser consensual, os ADs podem ser classificados segundo a sua estrutura química ou de acordo com o neurotransmissor/recetor envolvido na ação farmacológica (Aguiar et al., 2011). A primeira classificação mencionada assenta no número de anéis de benzeno, dividindo-se assim nos seguintes tipos: monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos (Rojas, 2007). Atualmente, a classificação mais adequada ao nível da prática clínica tem-se baseado na função do neurotransmissor/recetor envolvido no seu mecanismo de ação, dividindo-se assim os ADs em 3 categorias principais: antidepressivos de primeira geração, antidepressivos de segunda geração e antidepressivos atípicos (O'Donnell & Shelton, 2012), como é possível constatar na

Figura 1.

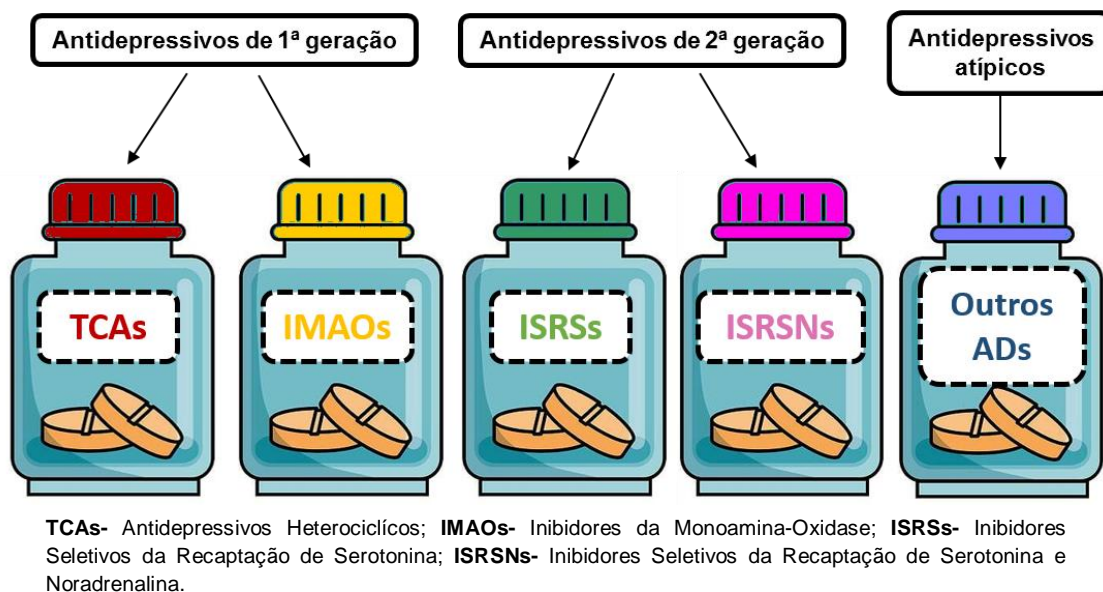


Figura 1 - Classificação dos antidepressivos.

De um modo geral, todos os ADs comercialmente disponíveis, embora por mecanismos de ação diferentes, levam ao aumento da NA e da 5-HT e, em menor quantidade, da DA na fenda sináptica. Deste aumento resultam alterações adaptativas dos recetores no sentido da diminuição do número e da dessensibilização (*down-regulation*) dos recetores pós-sinápticos, os quais estariam aumentados durante a depressão como consequência de um déficit daqueles neurotransmissores provocados por uma causa desconhecida, *stress* ou fármacos (*up-regulation*) (Soares da Silva, 2014). Na **Figura 2** é possível observar uma sinapse nervosa num indivíduo normal, em caso de depressão e em tratamento com antidepressivos.

Paralelamente, devido à *down-regulation* dos recetores pós-sinápticos, tem emergido um empirismo quanto à ação farmacológica dos antidepressivos: se por um lado, o efeito do aumento dos neurotransmissores ocorre imediatamente após o início da terapêutica pela ação de um AD, por outro lado, o processo que permite o reequilíbrio do sistema (*down-regulation*) implica, geralmente, um período de latência farmacológico de 3 a 4 semanas, dependendo da geração de ADs em questão, o que explica o atraso entre o início da terapêutica e os efeitos dos ADs observados. Deste modo, compreende-se que durante este período de latência alguns pacientes possam abandonar a terapêutica antidepressiva ou até mesmo cometer suicídio, por não se observarem melhorias imediatas no seu estado depressivo (Potter & Hollister, 2007; Soares da Silva, 2014).

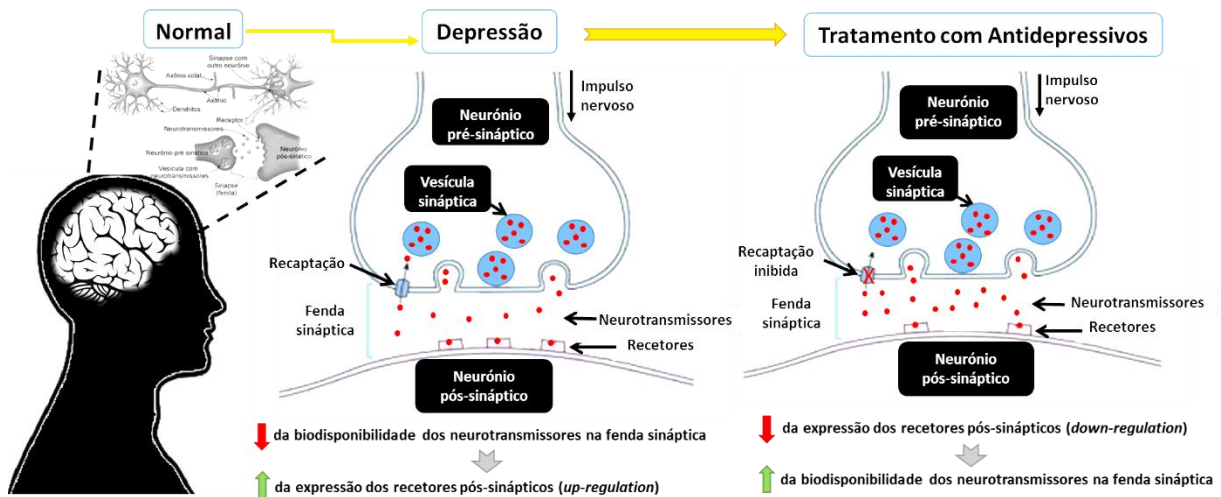


Figura 2- Representação esquemática de uma sinapse nervosa num indivíduo normal, em caso de depressão e em tratamento com antidepressivos.

1.2.1. Antidepressivos de primeira geração

Os antidepressivos de primeira geração foram os primeiros a surgir na década de 50 e englobam os Antidepressivos Heterocíclicos (TCAs) e os Inibidores da Monoamina-Oxidase (IMAO). Habitualmente, os ADs de primeira geração não são utilizados como fármacos de primeira linha no tratamento da depressão pois possuem efeitos colaterais indesejáveis e efeitos tóxicos em doses mais elevadas, limitando a sua aplicação (O'Donnell & Shelton, 2012; Penn & Tracy, 2012).


1.2.1.1. Antidepressivos Heterocíclicos

Este grupo de ADs compreende os antidepressivos tricíclicos, os tetracíclicos e afins. Os ADs tricíclicos são assim denominados por apresentarem na sua estrutura química três anéis de benzeno. No entanto, é preferível designá-los por heterocíclicos, uma vez que alguns destes apresentam mais do que três anéis, como por exemplo a Maprotilina (Félix da Costa & Maltez, 2002).

Após a introdução da Imipramina, em 1958, muitos outros compostos heterocíclicos têm sido descobertos e utilizados como opção farmacológica na depressão, nomeadamente a Amitriptilina e os seus derivados (Desipramina e Nortriptilina), a Trimipramina, a Clomipramina, a Doxepina, a Dosulepina/Dotiepina, a Imipramina, a Maprotilina, entre outros (Soares da Silva, 2014). Todavia, existem poucas diferenças farmacológicas entre estes fármacos, residindo estas sobretudo ao nível dos efeitos secundários (Rang et al., 2011a; Soares da Silva, 2014).

Os TCAs são utilizados no tratamento farmacológico de várias patologias mentais, incluindo a depressão (INFARMED, 2016), resumidas na **Tabela 1**.

Tabela 1- Principais indicações terapêuticas dos TCAs, grupo-alvo e observações gerais.

Fármaco	Indicação terapêutica (grupo-alvo)	Observações gerais
Amitriptilina	Depressão (adultos), Enurese (crianças)	 <p>Não são indicados em 2 situações: 1) no tratamento da depressão em crianças e jovens com idade <18 anos; 2) no tratamento da enurese em crianças com idade <6 anos.</p>
Clomipramina	Depressão, Perturbações obsessivas-compulsivas, Estados de pânico e fobias, Estados dolorosos crônicos (adultos) e Enurese (crianças)	
Dosulepina/Dotiepina	Depressão (adultos)	
Imipramina	Depressão, Alterações de Personalidade, Crises de alcoolismo crônico, Crises de pânico, Estados dolorosos crônicos, Terrores noturnos (adultos) e Enurese (crianças)	
Maprotilina	Depressão e Alterações de humor (adultos)	
Nortriptilina	Vários tipos de depressão (adultos)	
Trimipramina	Depressão e Ansiedade (adultos)	

• Farmacodinâmica/ Mecanismo de ação

O mecanismo de ação desta classe de ADs consiste no aumento da biodisponibilidade de NA e da 5-HT (e em menor quantidade de DA) nas sinapses nervosas centrais, por bloqueio da captação neuronal dos neurotransmissores, tendo como consequência a diminuição do número e a dessensibilização dos recetores pós-sinápticos. Adicionalmente à inibição dos sistemas de recaptção neuronal da NA e da 5-HT (responsáveis pela ação terapêutica), a maioria destes fármacos bloqueiam os recetores muscarínicos, serotoninérgicos, histamínicos H_1 , adrenérgicos α_1 , entre outros, que não contribuem para a ação terapêutica sendo, porém, responsáveis pelos efeitos secundários. Os efeitos adversos dos TCAs por bloqueio dos recetores muscarínicos, histamínicos H_1 , adrenérgicos α_1 , entre outros, encontram-se resumidos na **Tabela 2** (Aguiar et al., 2011; Rang et al., 2011a; Soares da Silva, 2014).

Tabela 2- Efeitos adversos dos TCAs por bloqueio dos recetores muscarínicos, histamínicos H_1 , adrenérgicos α_1 , entre outros.

<p>Efeitos muscarínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstipação • Xerostomia • Taquicardia • Retenção urinária • Alterações visuais c/ midríase • Secura da pele e das mucosas • Agitação psicomotora • Descoordenação motora • Convulsões • Delírio • Depressão respiratória 	<p>Efeitos histamínicos H_1</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ de apetite • Ganho de peso • Sedação 	<p>Outros efeitos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ do limiar de convulsões • Arritmias cardíacas • Hepatite • Agranulocitose • <i>Rash</i> • Diaforese • Ansiedade
	<p>Efeitos adrenérgicos α_1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunção sexual • Hipotensão postural ou ortostática (efeito particularmente importante no tratamento da depressão com TCAs no idoso) 	

O perfil de efeitos secundários é ligeiramente diferente entre os diversos ADs desta classe. Porém, as afinidades para estes recetores também são diferentes (Félix da Costa & Maltez, 2002). Assim sendo, a Amitriptilina, a Trimipramina e a Doxepina são as que possuem maior efeito sedativo; a Amitriptilina é a que possui maior efeito hipotensor e o potencial epileptogénio é maior no caso da Clomipramina, Maprotilina, Imipramina e Amitriptilina. De igual modo, alguns ADs possuem apenas predominância da atividade noradrenérgica (p. ex: Maprotilina, Nortriptilina e Desipramina) e outros apresentam predominância da atividade serotoninérgica e noradrenérgica (p. ex: Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Imipramina e Trimipramina) (O'Donnell & Shelton, 2012).

- **Aspetos farmacocinéticos**

De um modo geral, os TCAs são absorvidos rapidamente quando administrados por via oral e estão sujeitos a um considerável metabolismo de primeira passagem ($\approx 50\%$) (Greene & Harris, 2008). Além disso, possuem alta ligação às proteínas plasmáticas ($\approx 90\%$), metabolismo hepático via CYP3A_{3/4}, 2D6, 1A2 e 2C19 e tempo de semi-vida de eliminação de 24 horas, o que permite uma única administração diária, de preferência à noite, devido aos seus efeitos anticolinérgicos (BRATS, 2012). De igual modo, ligam-se aos tecidos extravasculares, o que explica os volumes de distribuição geralmente elevados e as taxas de eliminação baixas (Olson, 2012). Nesta classe, a maioria dos metabolitos são ativos e lipofílicos, armazenando-se no organismo e contribuindo, assim, para a toxicidade (BRATS, 2012; Olson, 2012). A **Tabela 3** resume os principais parâmetros farmacocinéticos dos TCAs.

Tabela 3- Parâmetros farmacocinéticos dos diferentes tipos de TCAs. **Fonte:** Potter & Hollister, 2007 e O'Donnell & Shelton, 2012.

Fármaco	Biodisponibilidade (%)	Ligação às proteínas (%)	T _{1/2} plasmática (h)	Volume de distribuição (l/kg)	Metabolitos ativos	Citocromos envolvidos no metabolismo
Amitriptilina	31 a 61	82 a 96	31 a 46	5 a 10	Nortriptilina	CYP3A_{3/4}, 2D6, 1A2 e 2C19
Clomipramina	nd ¹	nd ¹	22 a 84	7 a 20	Desmetil	
Desipramina	60 a 70	73 a 90	14 a 62	22 a 59	Hidroxi	
Doxepina	13 a 45	nd ¹	8 a 24	9 a 33	Desmetil	
Imipramina	29 a 77	76 a 95	9 a 24	15 a 30	Desipramina	
Maprotilina	66 a 75	88	21 a 52	15 a 28	Desmetil	
Nortriptilina	32 a 79	93 a 95	18 a 93	21 a 57	10-hidroxi	
Trimipramina	nd ¹	nd ¹	16	nd ¹	-	

¹nd= nenhum dado encontrado.

- **Interação com outros fármacos**

Os TCAs têm particular probabilidade de causar efeitos adversos quando administrados juntamente com outros fármacos. Os TCAs potencializam os efeitos do álcool e dos anestésicos, resultando em algumas mortes por depressão respiratória grave após o consumo excessivo de bebidas alcoólicas. Além disso, interferem na ação de vários hipotensores, com consequências potencialmente perigosas, exigindo monitorização constante aquando da sua utilização em hipertensos (Rang et al., 2011a). De igual modo, não devem ser administrados concomitantemente com IMAOs ou num período de 14 dias após a suspensão dos mesmos (O'Donnell & Shelton, 2012). Esta classe de fármacos depende do metabolismo hepático por enzimas CYP microsómicas para eliminação, e por isso podem ser inibidos por fármacos que entrem em competição (p.ex. antipsicóticos e anti-inflamatórios não esteroides) (Rang et al., 2011a).

- **Efeitos adversos e toxicidade**

Os efeitos adversos dos TCAs são particularmente frequentes, com uma prevalência de ≈5% (Soares da Silva, 2014), encontrando-se a maioria desses efeitos resumidos na **Tabela 2**. Os principais efeitos adversos incidem sobre o Sistema Nervoso Central e o coração. Ao nível do SNC, a sobredosagem dos TCAs pode causar excitação e delírio, acompanhada de convulsões, seguindo-se coma e depressão respiratória. Ao nível cardíaco, são comuns arritmias cardíacas (associadas ao prolongamento do intervalo QT) e em casos raros, pode levar a morte súbita por fibrilação ventricular (Rang et al., 2011a). Esta classe de ADs está contraindicada, ou deve ser usada com precaução, em idosos, crianças e em pessoas com problemas cardíacos ou com epilepsia, que podem manifestar reações paradoxais e requerem reduções significativas da dose (Aronson, 2016).

Deste modo, as intoxicações agudas com TCAs são potencialmente fatais, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em doses excessivas, intencionais ou acidentais (Aronson, 2016; Soares da Silva, 2014). Como resultado da sua grande utilização em tentativas de suicídio e da constante preocupação com os seus efeitos adversos (principalmente os cardiovasculares) surgiram, então, a partir dos anos 80, novos ADs com vantagens significativas relativamente à segurança (Aronson, 2016; Rang et al., 2011a).

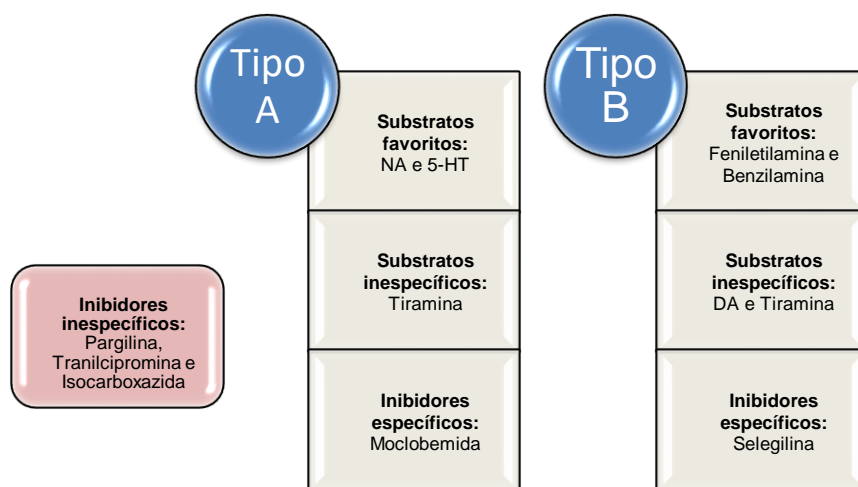
1.2.1.2. Inibidores da Monoamina-Oxidase

A primeira classe de fármacos que surgiu com efeitos antidepressivos relativamente específicos foram os Inibidores da Monoamina-Oxidase, os denominados IMAOs. Assim, em 1956, descobriu-se que a Iproniazida, desenvolvida inicialmente para o tratamento da

tuberculose, possuía uma ação sob a melhoria do humor e da euforia. Deste modo, a Iproniazida passou a ser utilizada no tratamento da depressão. Contudo, devido à sua hepatotoxicidade, foi retirada do mercado pela frequência de lesões hepáticas que provocava, por vezes fatais (Aguiar et al., 2011; O'Donnell & Shelton, 2012; Soares da Silva, 2014).

Para além da Iproniazida, foram utilizados outros fármacos com ação antidepressiva, como por exemplo a Fenelzina, a Isocarboxazida, a Tranilcipromina e a Nialamida. No entanto, tal como a Iproniazida, nunca foram comercializados no mercado português, devido ao seu difícil manuseamento e utilização na prática clínica (INFARMED, 2016; Soares da Silva, 2014). Recentemente foram desenvolvidos IMAO que, por serem inibidores reversíveis e seletivos para um dos subtipos de monoamina-oxidase (MAO), apresentam menos riscos de causarem crises hipertensivas (Remísio et al., 2002). Deste grupo destaca-se a Moclobemida, o único IMAO atualmente disponível em Portugal (Remísio et al., 2002; Soares da Silva, 2014). A Moclobemida tem como principal indicação terapêutica a depressão. Porém, também é útil em certos tipos de estados fóbicos, na bulimia, no stress pós-traumático e em neuroses obsessivo-compulsivas (Soares da Silva, 2014).

Em relação à Monoamina-Oxidase, esta é encontrada em quase todos os tecidos e existe sob duas formas moleculares (isoformas) semelhantes, codificadas por genes separados: a MAO do tipo A (MAO-A) e a MAO do tipo B (MAO-B) (Rang et al., 2011a). A MAO-A tem preferência de substrato pela NA, 5-HT e tiramina, sendo o principal alvo para os IMAOs enquanto que, a MAO-B é mais seletiva para a dopamina. No **Esquema 1** encontram-se as principais diferenças e semelhanças entre as duas isoformas (Potter & Hollister, 2007; Rang et al., 2011a).



Esquema 1- Principais diferenças e semelhanças entre a monoamina-oxidase do tipo A e do tipo B.

- **Farmacodinâmica/ Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação dos IMAOs reside na inibição da enzima monoamina-oxidase, responsável por degradar as monoaminas 5-HT, NA e DA, originando assim, o aumento da biodisponibilidade destes neurotransmissores na fenda sináptica, sendo a 5-HT a mais afetada e a DA menos, representado na **Figura 3** (Rang et al., 2011a; Soares da Silva, 2014).

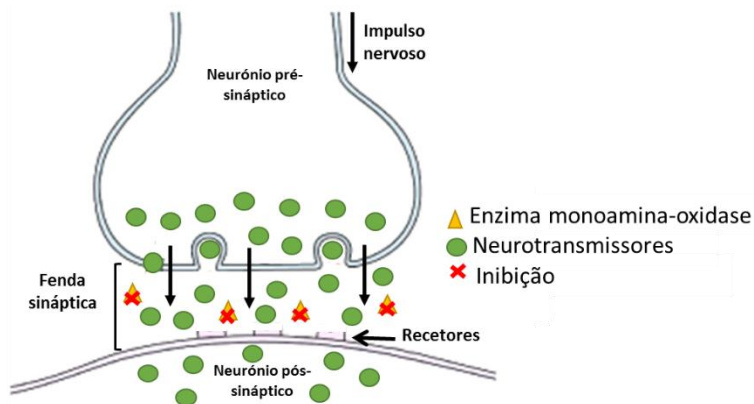


Figura 3- Representação esquemática do mecanismo de ação dos IMAO.

- **Interação com outros fármacos, efeitos adversos e toxicidade**

De um modo geral, a crise hipertensiva resultante de interações medicamentosas ou alimentares é um dos efeitos tóxicos potencialmente fatais associados ao consumo de IMAOs, assim como, o consumo de alimentos que contêm tiramina (ex: queijo, favas, chocolate). Dado que os IMAOs produzem mais efeitos adversos e são menos eficazes que os TCAs, somente são utilizados como tratamento de 2ª linha na depressão e quando os TCAs não se mostram eficazes (Korolkovas & Burckhalter, 2008).

Em virtude da especificidade e da seletividade da Moclobemida, os riscos de interação com outros fármacos ou alimentos ricos em tiramina são quase inexistentes, devido à Moclobemida inibir, preferencialmente, a MOA-A, deixando a MAO-B funcional para metabolizar a tiramina. Além disso, se existir um excesso de tiramina no organismo do indivíduo, a Moclobemida é capaz de se deslocar da MOA-A, permitindo à enzima metabolizar esse excesso. Assim, os riscos da utilização deste AD são atenuados e raramente fatais. Como principais efeitos adversos, destacam-se a secura da boca, a sensação de vertigem, o cansaço, sudorese, taquicardia e náuseas (Soares da Silva, 2014).

1.2.2. Antidepressivos de segunda geração

Devido aos problemas associados aos TCAs e IMAOs referidos anteriormente, surgiu a necessidade de desenvolver novos antidepressivos que respondessem e ultrapassassem os

problemas associados aos mesmos, designadamente fármacos mais eficazes, com um início de ação mais rápido (um período de latência mais curto), com um melhor perfil de segurança e tolerabilidade e que apresentassem um mecanismo de ação mais seletivo (Soares da Silva, 2014). Assim, emergiram novas classes de antidepressivos, os ADs de 2ª geração, nomeadamente os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) e os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSNs).


Os ADs de 2ª geração são os mais utilizados na prática clínica e dadas as suas inúmeras vantagens são utilizados como o tratamento de 1ª linha na depressão (Penn & Tracy, 2012; Soares da Silva, 2014).

1.2.2.1. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs)

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina foram introduzidos entre 1984 e 1997, sendo a Fluoxetina o primeiro AD desta classe a surgir. Desta classe de ADs fazem parte o Citalopram, o Escitalopram, a Fluoxetina, a Fluvoxamina, a Paroxetina, a Vortioxetina e a Sertralina (O'Donnell & Shelton, 2012), sendo estes ADs os mais frequentemente prescritos a nível nacional e internacional (Rang et al., 2011a; Telles-Correia, Guerreiro, Oliveira, & Figueira, 2007).

Apesar de possuírem o mesmo mecanismo de ação principal, perfis terapêuticos e tolerabilidade semelhantes, estes compostos estruturalmente distintos, apresentam diferenças ao nível da farmacodinâmica e da farmacocinética (Telles-Correia et al., 2007). Além disso, todos estes fármacos são utilizados no tratamento da depressão, assim como no tratamento de inúmeras doenças do foro psíquico, resumidas na **Tabela 4** (INFARMED, 2016).

Tabela 4-Principais indicações terapêuticas dos ISRSs, grupo-alvo e observações gerais.

Fármaco	Indicação terapêutica (grupo-alvo)	Observações gerais
Citalopram	Depressão (adultos), Crises de pânico (adultos)	 Não são indicados no tratamento da depressão em crianças e jovens com idade <18 anos, com exceção da Fluoxetina que é o único AD aprovado pela FDA ¹ para o tratamento da depressão em crianças e jovens dos 6 aos 18 anos.
Escitalopram	Depressão, Ansiedade generalizada, Perturbação do Pânico (adultos)	
Fluoxetina	Depressão (adultos e crianças/jovens), Bulimia Nervosa (adultos), Perturbação Obsessiva-Compulsiva (adultos)	
Fluvoxamina	Depressão (adultos) e Perturbação Obsessiva-Compulsiva (adultos e crianças/jovens)	
Paroxetina	Depressão, Perturbação Obsessiva-Compulsiva, Ansiedade generalizada, Perturbações de Pânico (adultos)	
Sertralina	Depressão, Perturbações de Ansiedade generalizada, Ansiedade Social, Perturbações de Pânico (adultos), Perturbação Obsessiva-Compulsiva (adultos e crianças/jovens)	

¹FDA- Food and Drug Administration.

- **Farmacodinâmica/ Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação principal deste grupo de ADs consiste na capacidade de inibir seletivamente a recaptção de serotonina na fenda sináptica, resultando assim no aumento da biodisponibilidade de 5-HT, isto é, esta fica disponível durante mais tempo no processo de comunicação entre neurónios, é absorvida em maior quantidade e exerce a sua ação máxima. Por serem seletivos, não exercem ação sobre as catecolaminas (NA e DA). Contudo, possuem atividades anti-colinérgicas, adrenérgicas (α_1) e histamínicas, responsáveis pelos efeitos secundários associados ao consumo deste grupo de ADs. Paralelamente, além do mecanismo da inibição da recaptção de serotonina, cada ISRS tem outras ações paralelas específicas, resumidas na tabela a seguir (Telles-Correia et al., 2007).

Tabela 5- Diferenças farmacodinâmicas entre os diferentes ISRS. **Fonte:** Telles-Correia et al., 2007.

Tipo de ISRS \ Ação	Inibição da recaptção de			Actividade anti-colinérgica	Actividade sigma	Actividade anti-histamínica
	5-HT	NA	DA			
Citalopram	X					X ¹
Escitalopram	X					
Fluoxetina	X	X				
Fluvoxamina	X				X	
Paroxetina	X			X		
Sertralina	X		X		X ¹	

¹ ligeira/reduzida.

- **Aspetos farmacocinéticos**

Apesar de todos os ISRSs possuírem o mesmo mecanismo de ação, eles apresentam diferenças ao nível da farmacocinética. Estas diferenças têm significado clínico, especialmente as diferenças associadas ao tempo de semi-vida plasmática, diferenças que devem ser consideradas no critério de escolha (p.ex. adesão terapêutica) ou na duração de potenciais efeitos adversos (Soares da Silva, 2014). De um modo geral, todos os ISRSs são ativos oralmente e possuem tempo de semi-vida de eliminação compatíveis com uma dose única diária. Além disso, o sistema citocromo P450 (CYP450) desempenha um papel importante na metabolização hepática e intestinal, existindo mais de 30 sistemas de CYP450. Destes, destacam-se o CYP450 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 e 3A4, sendo que a CYP2D6 está envolvida no metabolismo da maioria dos ADs desta classe (Rang et al., 2011a; Soares da Silva, 2014; Telles-Correia et al., 2007). Na **Tabela 6** encontram-se resumidas as principais diferenças ao nível da farmacocinética de cada ISRS.

Tabela 6- Parâmetros farmacocinéticos dos diferentes tipos de antidepressivos ISRS. **Fonte:** Potter & Hollister, 2007 e O'Donnell & Shelton, 2012.

Fármaco	Biodisponibilidade (%)	Ligação às proteínas (%)	T _{1/2} plasmática (h)	Volume de distribuição (l/kg)	Metabolitos ativos	Citocromos envolvidos no metabolismo
Citalopram	51 a 93	70 a 80	23 a 75	12 a 16	Desmetil	3A4, 2C19
Escitalopram	80	56	27 a 59	12	Desmetil	
Fluoxetina	70	94	24 a 96	12 a 97	Norfluoxetina	2D6, 2C9
Fluvoxamina	>90	77	7 a 63	>5	Nenhum	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Paroxetina	50	95	24	28 a 31	Nenhum	2D6
Sertralina	91	98	22 a 35	20	Desmetil	

- **Interação com outros fármacos**

A maioria dos ADs, incluindo os ISRSs, apresentam interações medicamentosas com base nas vias de metabolismo CYP450. Por exemplo, a Paroxetina e a Fluoxetina são potentes inibidores da CYP2D6. Assim, esta inibição pode resultar em aumentos desproporcionais nas concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados pelo CYP2D6 quando as doses desses fármacos são aumentadas (O'Donnell & Shelton, 2012; Telles-Correia et al., 2007). A Fluoxetina, a Fluvoxamina e a Paroxetina apresentam um maior número de interações medicamentosas em comparação com os outros ISRSs (Direção-Geral da Saúde, 2011). Em termos práticos, deste grupo, a Sertralina é a que apresenta um perfil de interações medicamentosas mais favorável (Félix da Costa & Maltez, 2002). Adicionalmente, uma interação importante é o aumento da exposição de TCAs que pode ser observada durante a co-administração de TCAs e ISRSs (O'Donnell & Shelton, 2012; Telles-Correia et al., 2007).

Outra interação medicamentosa notória ocorre através de um mecanismo farmacodinâmico quando administrados juntamente com os IMAOs que potencializam os efeitos dos ISRSs devido à inibição do metabolismo de serotonina (O'Donnell & Shelton, 2012). A administração concomitante destes fármacos pode produzir aumento da serotonina nas sinapses, levando à síndrome serotoninérgica. Esta síndrome caracteriza-se por tremores, hipertermia, colapso cardiovascular, entre outros, podendo evoluir para coma e levar mesmo à morte (O'Donnell & Shelton, 2012; Rang et al., 2011a). Deste modo, como os IMAOs atualmente disponíveis, ligam-se de forma irreversível a MAO e bloqueiam o metabolismo enzimático de neurotransmissores monoaminérgicos, os ISRSs não devem ser iniciados pelo menos até 14 dias após a descontinuação do tratamento de um IMAO possibilitando, assim, a síntese de MAO nova (O'Donnell & Shelton, 2012).

- **Efeitos adversos e toxicidade**

Os ISRSs, ao contrário dos TCAs, não causam efeitos colaterais cardiovasculares. Além disso, normalmente são livres de efeitos adversos anti-muscarínicos tais como boca seca, retenção urinária e confusão; não bloqueiam a histamina ou os receptores α -adrenérgicos e não tem efeitos sedativos. Contudo, existem alguns efeitos adversos associados ao ISRSs nomeadamente náuseas, insónias, disfunção sexual, diarreia, cefaleias, agitação, perda de peso e anorexia (Aguiar et al., 2011; O'Donnell & Shelton, 2012; Rang et al., 2011a). É devido a esta agitação que se julga estar associado o aumento do risco de suicídio e comportamentos suicidários descritos em adolescentes e jovens que recebem tratamento com qualquer um dos ISRSs (Rang et al., 2011a).

Assim, e devido à ausência de ações cardiotoxicas ou convulsivas graves em sobredosagem, este grupo torna-se mais seguro que os TCAs (Greene & Harris, 2008). Pelo exposto, esta classe de ISRSs possui uma toxicidade aguda inferior aos TCAs e aos IMAOs, pelo que o risco associado às doses excessivas é reduzido (Soares da Silva, 2014). Paralelamente, os ISRSs raramente causam síndrome serotoninérgica. No entanto, esta pode ser fatal (Greene & Harris, 2008; Potter & Hollister, 2007).

Note-se que os ISRSs e a Venlafaxina (um ISRSN) aumentam o risco de suicídio e dos comportamentos suicidas no início do tratamento farmacológico, principalmente em crianças e jovens com menos de 18 anos, em que a sua utilização é contra-indicada. A Fluoxetina é a exceção à regra, sendo indicada em certas circunstâncias nesta faixa etária, como é o caso da depressão (Greene & Harris, 2008).

1.2.2.2. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSNs)

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina distinguem-se dos TCAs pela ausência de ações anti-colinérgicas, anti-histamínicas e anti-adrenérgicas. Deste grupo de antidepressivos fazem parte a Venlafaxina, a Duloxetina e o Milnaciprano (Soares da Silva, 2014). Assim, estes ADs são muito utilizados devido à sua maior eficiência terapêutica e baixos perfis terapêuticos, sendo mais seguros em doses mais elevadas que os TCAs (Rang et al., 2011a). De um modo geral, o mecanismo de ação destes ADs consiste em inibir a recaptação de 5-HT e NA, tendo como consequência o aumento da neurotransmissão serotoninérgica e/ou noradrenérgica (O'Donnell & Shelton, 2012). Dado que a Venlafaxina é o único AD desta classe pesquisado atualmente no SQTf-N do Instituto de Medicina Legal e

Ciências Forenses, I.P, apenas será feita referência, de forma detalhada, a este AD ao longo da dissertação.

A Venlafaxina é indicada para o tratamento de Depressão e das Perturbações de Ansiedade em adultos (INFARMED, 2016). Em termos farmacodinâmicos, a Venlafaxina é semelhante aos TCAs, pois inibe a recaptção de 5-HT e da NA. Isto é, em doses baixas, a Venlafaxina comporta-se como os ISRSs, inibindo a recaptção de 5-HT, enquanto que, em doses altas, inibe a recaptção de NA (Félix da Costa & Maltez, 2002; Potter & Hollister, 2007). No entanto, difere dos TCAs uma vez que não tem afinidade para receptores muscarínicos, adrenérgicos ou histamínicos (Soares da Silva, 2014). Ao nível da farmacocinética, possui um tempo de semi-vida de 4-5 horas e uma taxa de ligação às proteínas não significativa (27-30%) (Soares da Silva, 2014). Além disso, a Venlafaxina é convertida em O-Desmetilvenlafaxina, a qual apresenta maior inibição da recaptção da NA (Rang et al., 2011a). Quanto às reações adversas, destacam-se as náuseas, a sonolência, a xerostomia, as tonturas, a obstipação, a astenia e a disfunção sexual. Em média, 3% dos doentes que consomem Venlafaxina apresentam um aumento da pressão arterial sendo, nestes casos, aconselhada a sua monitorização regular (Soares da Silva, 2014).

Paralelamente, a Venlafaxina é um substrato e, simultaneamente, um fraco inibidor do CYP2D6 e CYP3A4, pelo que pode dar origem a interações medicamentosas com fármacos biotransformados por estas isoenzimas (Soares da Silva, 2014). As reduções da dose são sugeridas em pacientes com insuficiência hepática ou renal (Rang et al., 2011a). Embora seja aconselhado um período de 14 dias para o término do tratamento com IMAO e o início da terapêutica com Venlafaxina, é seguro um intervalo de apenas 7 dias após a suspensão de Venlafaxina e antes de iniciar a terapia com IMAO. Caso não se siga esta recomendação, pode ocorrer síndrome serotoninérgica, tal como é observado com os ISRSs (O'Donnell & Shelton, 2012). Apesar disso, a Venlafaxina possui maior eficácia e um início de ação mais rápido do que a Fluoxetina, sendo observados efeitos antidepressivos com a Venlafaxina no final da 1ª ou 2ª semanas de tratamento (Soares da Silva, 2014).

1.2.3. Outros antidepressivos

Além dos antidepressivos de primeira geração e de segunda geração, existem outros antidepressivos cujo modo de ação é único, os denominados Antidepressivos Atípicos. Este grupo inclui a Agomelatina, Bupropiona, Mianserina, Mirtazapina, Reboxetina, Tianeptina e Trazodona (Rang et al., 2011a). Dado que a Mianserina, a Mirtazapina e a Trazodona são os ADs deste grupo pesquisados atualmente no SQTF-N do Instituto de Medicina Legal e

Ciências Forenses, I.P, apenas será feita referência a estes, de forma detalhada, ao longo da dissertação.

Contrariamente aos restantes ADs, a Mianserina, a Mirtazapina e a Trazodona apenas são indicados para o tratamento da depressão em adultos não sendo, assim, indicados para outras patologias mentais. No entanto, são semelhantes aos restantes ADs na medida em que não são indicados em caso de depressão em crianças e jovens com idade <18 anos (INFARMED, 2016).

Mianserina

O mecanismo de ação da Mianserina visa o bloqueio dos recetores pré-sinápticos α_2 , resultando no aumento da biodisponibilidade de NA, sendo esta a sua ação antidepressiva (Aguiar et al., 2011; Soares da Silva, 2014). A Mianserina é bem absorvida após administração oral e sofre metabolismo de primeira passagem, resultando numa biodisponibilidade de $\approx 70\%$. Este AD é metabolizado no fígado via CYP2D6, 1A2 e 3A4, tendo uma semi-vida plasmática de 16 horas, aumentando gradualmente com a idade (Wille, 2008).

As reações adversas associadas à Mianserina são semelhantes aos TCAs, havendo, ainda, o risco de leucopenia, agranulocitose e anemia aplástica, sobretudo nos idosos. Contudo, os efeitos anti-colinérgicos e cardiovasculares são menos relevantes do que nos TCAs. Além disso, podem existir interações medicamentosas com os antiepiléticos, pois a Mianserina reduz o limiar convulsivante e acelera o metabolismo da Carbamazepina, da Fenitoína e do Fenobarbital (INFARMED, 2016; Soares da Silva, 2014).

Mirtazapina

O mecanismo de ação da Mirtazapina consiste num modo de ação único, evidenciando ações sobre os sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos. Assim sendo, este AD combina a ação antagonista potente sobre os auto e hétero-recetores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos e sobre os recetores pós-sinápticos 5-HT₂ e 5-HT₃, que contribuem para a sua ação antidepressiva, promovendo assim o aumento da estimulação serotoninérgica sobre os recetores pós-sinápticos 5-HT_{1A} (Anttila & Leinonen, 2001). Além disso, a Mirtazapina possui baixa afinidade para os recetores muscarínicos e da dopamina, e não interfere com a recaptção da dopamina. No entanto, possui elevada afinidade para os recetores H₁ da histamina, o que pode causar sedação (Rang et al., 2011a; Soares da Silva, 2014).

A Mirtazapina, quando administrada por via oral, apresenta uma biodisponibilidade de 50% e um tempo de semi-vida de 20-40 horas, ligando-se de forma intensa às proteínas (85%). Além disso, a Mirtazapina é metabolizada pelo CYP2D6, sendo capaz de modular a sua

atividade (Soares da Silva, 2014). Quanto às reações adversas associadas a este AD, a principal é a sonolência, seguindo-se a fadiga, o aumento de apetite e o ganho de peso, como resultado do bloqueio dos recetores de histamina (Kirkton & McIntyre, 2006). A Mirtazapina possui poucas interações medicamentosas, tornando-se um fármaco seguro em caso de sobredosagem. Contudo, potencia o efeito dos sedativos e dos hipnóticos. Neste sentido, a Mirtazapina é contra-indicada em pacientes com insuficiência hepática e renal e em grávidas (INFARMED, 2016).

Trazodona

A Trazodona atua como antagonista dos recetores pós-sinápticos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Além disso, diferencia-se pelo seu efeito terapêutico dose-dependente: em doses baixas, exibe propriedades essencialmente sedativas associadas ao antagonismo 5-HT_{2A} e H₁ enquanto que, em doses altas a inibição da serotonina contribui para o seu efeito antidepressivo (Bessa Peixoto, Correira, & Bessa, 2018). Relativamente aos aspetos farmacocinéticos, este AD apresenta uma semi-vida de 6 horas e é metabolizado via CYP2D6 (O'Donnell & Shelton, 2012). Quanto às reações adversas, a sedação é o seu principal efeito adverso, seguindo-se náuseas, ansiedades e tonturas. Por vezes, pode provocar também hipotensão postural, e raramente, priapismo (Soares da Silva, 2014; Wille, 2008). Deste modo, recomenda-se precaução quando se coadministra Trazodona e Fluoxetina, podendo resultar em sedação excessiva. Deve-se também ter em atenção a administração de Trazodona com o consumo de álcool ou com outros ADs (Wille, 2008). Assim, a Trazodona apresenta baixo nível de toxicidade, mesmo em caso de sobredosagem, e tem uma relação eficácia/efeitos secundários muito favorável, quando em comparação com outros ADs (De Meester, Carbutti, Gabriel, & Jacques, 2001).

1.3. Considerações clínicas sobre a prescrição de antidepressivos

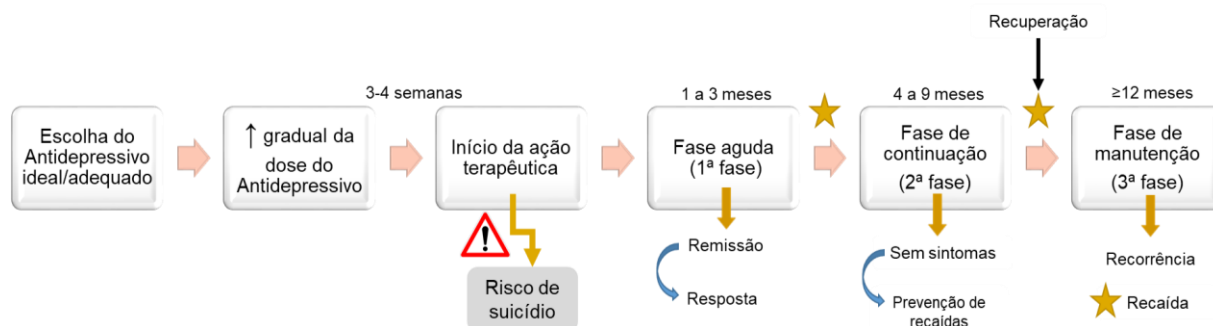
No tratamento farmacológico de indivíduos com Depressão Major, a prescrição inicial é realizada com um único fármaco antidepressivo (Direção-Geral da Saúde, 2012), sendo desaconselhado a combinação de ADs no início do tratamento (S. H. Kennedy et al., 2016). O tratamento implica, geralmente, um ajuste na dose e/ou introdução de outro fármaco para maximizar a resposta terapêutica e minimizar os efeitos adversos. Assim, os ADs devem iniciar-se em doses dentro dos limites mínimos recomendados, subindo lentamente, dentro dos limites previstos no Resumo das Características dos Medicamentos (Direção-Geral da Saúde, 2012).

Neste sentido, a norma de orientação clínica da Direção-Geral de Saúde nº 034/2012 - Terapêutica Farmacológica da Depressão Major e da sua Recorrência no Adulto (em substituição da nº 041/2011 - Prescrição de Antidepressivos) emitiu recomendações específicas para a escolha de um AD no tratamento farmacológico de populações vulneráveis, nomeadamente no caso de:

- **Grávidas** - Recomenda-se a utilização de Fluoxetina e de Sertralina por serem considerados ADs de menor risco (Direção-Geral da Saúde, 2012);
- **Idosos** - Recomenda-se a não utilização de TCAs em indivíduos com mais de 55 anos, devido à maior probabilidade de provocar efeitos adversos e, conseqüentemente, a interrupção do tratamento (Direção-Geral da Saúde, 2012). Nesta faixa etária, recomenda-se a utilização de ISRSs (Madeira & Craveiro, 2014);
- **Crianças e Adolescentes** - Recomenda-se a utilização de Fluoxetina no tratamento de episódios depressivos moderados a graves, em crianças e jovens com 8 ou mais anos de idade, se o quadro não responder a 4-6 sessões de terapêutica psicológica. Neste sentido, utiliza-se somente a Fluoxetina em combinação com a terapêutica psicológica concomitante, no tratamento da depressão em indivíduos desta faixa etária (Direção-Geral da Saúde, 2012).

Relativamente ao tratamento da Depressão Major, com recurso ao tratamento farmacológico, este consiste em três fases distintas, representadas no **Esquema 2**. A 1ª fase (Fase aguda) tem como objetivo atingir a remissão (redução de, pelo menos, 50% da intensidade dos sintomas) e a retoma do normal funcionamento do indivíduo prévio à doença. Nesta fase pode-se incluir a farmacoterapia ou outras intervenções biológicas ou psicológicas e dura, geralmente, entre 1 a 3 meses (6 a 12 semanas). Na 2ª fase (Fase de continuação), o principal objetivo é manter o doente assintomático, no mínimo, entre 4 a 9 meses, de modo a que o episódio depressivo se considere totalmente resolvido (prevenção de recaídas). Por fim, a 3ª fase (Fase de manutenção), consiste na prevenção de um novo episódio depressivo (recorrência). A duração desta fase varia, embora muitos pacientes necessitem de tratamento de manutenção indefinidamente. Contudo, é recomendada uma duração superior a 12 meses (Direção-Geral da Saúde, 2012; Halfin, 2007).

Tal como mencionado anteriormente no ponto 1.2, após o início do tratamento farmacológico com ADs, habitualmente existe um efeito de latência de 3 a 4 semanas, antes da resposta terapêutica se tornar evidente (**Esquema 2**). Por esta razão, a Eletroconvulsoterapia pode ser considerada o tratamento de escolha em indivíduos com agitação, com risco iminente de suicídio, com grande inibição psicomotora ou em caso de depressões resistentes à terapêutica farmacológica, sendo esta ligeiramente menos eficaz que os ADs, porém mais rápida nos seus efeitos (O'Donnell & Shelton, 2012; Soares da Silva, 2014). Deste modo, alguns pacientes podem responder ao tratamento farmacológico antes das quatro semanas, enquanto que outros ADs podem exigir mais de oito semanas para se observar uma resposta adequada, isto é, o efeito terapêutico esperado (O'Donnell & Shelton, 2012; World Health Organization, 2009). Assim, de um modo geral, se um paciente não responder a um determinado antidepressivo após uma tentativa de oito semanas numa dose adequada, recomenda-se a substituição do AD por outro de classe diferente (Direção-Geral da Saúde, 2012; O'Donnell & Shelton, 2012), já que a modificação do mecanismo de ação aumentará eventualmente a probabilidade de se obter uma resposta terapêutica (Bessa Peixoto et al., 2018).



Esquema 2- Representação esquemática das fases do tratamento do episódio depressivo. **Fonte:** Greene & Harris, 2008.

É de salientar que, antes de se iniciar o tratamento farmacológico com ADs, deve avaliar-se o risco de suicídio, assim como o risco de comportamentos de hostilidade e de autoagressividade. Nestes casos, a monitorização deve ser rigorosa, pois o risco de suicídio no início do tratamento é maior, enquanto não se verifica a ação terapêutica. Se existir risco de suicídio, há que ter em consideração o perfil de segurança do fármaco em caso de sobredosagem (Direção-Geral da Saúde, 2012).

1.4. Consumo de Antidepressivos na Europa e em Portugal

De um modo geral, o consumo dos antidepressivos tem vindo a aumentar exponencialmente, tanto em Portugal, como na Europa (Gusmão et al., 2013; OECD, 2017), tendo como eventual consequência intoxicações graves e letais (Bravo et al., 2013). Habitualmente, o consumo de medicamentos, tendo como unidade técnica de medida a Dose Diária Definida de um fármaco (DDD), apresentam-se segundo a DDD por 1000 habitantes/dia (DHD). Os dados apresentados sobre os ADs pertencem à Classificação Anatómica, Química e Terapêutica (ATC) da OMS, com o código N06A– Antidepressants (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2018).

A DDD corresponde à dose média diária de manutenção do fármaco, em adultos, para a sua indicação principal, por uma determinada via de administração e expressa em quantidade de princípio ativo. Esta unidade de medida é extremamente útil, uma vez que permite comparar o consumo de medicamentos entre países e ao longo do tempo, independentemente das diferenças de preços, moeda, tamanho das embalagens e dosagens (Furtado, 2014; Furtado, Ribeirinho, & Gaspar, 2010; Lopes, Yaphe, & Ribas, 2014).

A DHD indica, em medicamentos administrados cronicamente, a proporção da população que diariamente recebe tratamento com um determinado medicamento, numa determinada dose média, segundo a seguinte fórmula (Furtado, 2014; Furtado et al., 2010):

$$DHD = \frac{\text{total DDD} * 1000 \text{ habitantes}}{n^{\circ} \text{dias} * \text{população}}$$

Exemplo: 20 DHD significa, em estimativa, que 20 em 1000 pacientes estiveram em tratamento com um determinado AD durante o ano (Lopes et al., 2014).

Neste sentido, entre 2000 e 2015, o consumo de antidepressivos duplicou em países da OCDE (**Figura 4**). A Islândia apresentou o maior registo de consumo de antidepressivos no ano de 2015 (passando de 70.5 DHD, em 2000, para 129.6 DHD, em 2015), o dobro dos países da OCDE. Seguindo-se a Austrália (de 45.4 DHD, em 2000, para 104.2 DHD, em 2015), Portugal (de 32.5 DHD, em 2000, para 95.1 DHD, em 2015) e o Reino Unido (37.6 DHD, em 2000, para 94.2 DHD, em 2015). Em 2015, os países que registaram menor consumo de antidepressivos, a nível da OCDE, foram a Letónia (12.3 DHD), a Coreia do Sul (20.3 DHD) e a Estónia (24.8 DHD) (OECD, 2017).

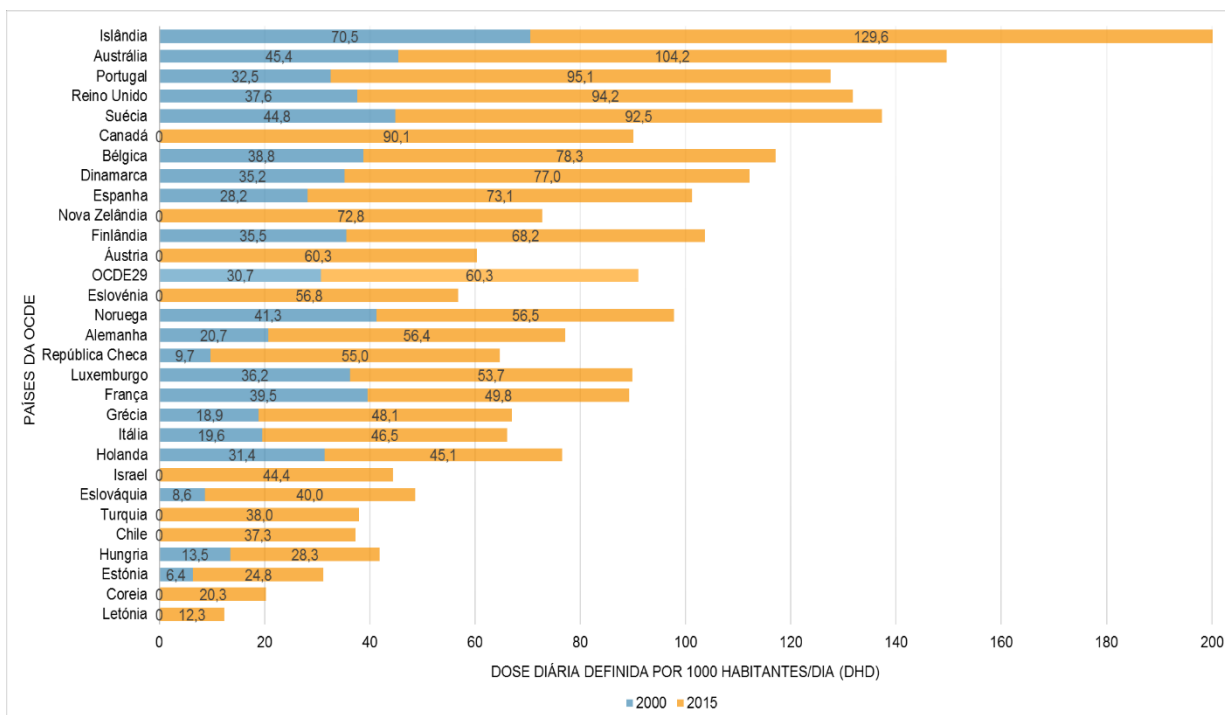


Figura 4- Consumo de Antidepressivos em países da OCDE, expresso através da Dose Diária Definida por 1000 habitantes/Dia (DHD). **Nota:** 0 - Sem informação disponível. **Fonte:** OECD, 2017.

A nível nacional e, de acordo com os dados do INFARMED, o número de embalagens de antidepressivos comparticipadas e dispensadas em regime de ambulatório aos utentes do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e subsistemas públicos, durante o período de 1 de Junho de 2013 e 31 de Maio de 2018, em Portugal Continental¹, apresentou uma tendência de crescimento (+23%), passando de 6 959 861 embalagens, em 2013/14, para 8 529 626 embalagens, em 2017/18 (**Tabela 7**). Neste sentido, nos últimos cinco anos verificou-se uma maior tendência de crescimento da Duloxetina (+52%), Trazodona (+47%), Sertralina (+36%), Escitalopram (+35%) e Amitriptilina (+33%), enquanto que no Pirlindol (-64%), Reboxetina (-49%), Tianeptina (-27%), Imipramina (-26%) e Moclobemida (-24%) registou-se o contrário.

Neste período de tempo em análise, o top cinco das substâncias ativas antidepressivas com maior consumo em regime de ambulatório dos utentes do SNS foram a Sertralina, seguindo-se a Venlafaxina, a Trazodona, o Escitalopram e a Fluoxetina (INFARMED, 2018), como é possível verificar na **Tabela 7**.

¹ Os presentes dados foram gentilmente cedidos pelo INFARMED, tendo os mesmos sido recolhidos a partir da informação disponibilizada pelo Centro de Conferência de Faturas, estando a mesma sujeita a atualizações. Neste universo, não estão incluídos os medicamentos relativos ao meio hospitalar.

Tabela 7- Nº de embalagens vendidas de antidepressivos, por substância ativa, entre junho de 2013 e maio de 2018, em Portugal Continental. **Fonte:** INFARMED, 2018.

Substância Ativa	Ano 1 (junho/13- maio/14)	Ano 2 (junho/14- maio/15)	Ano 3 (junho/15- maio/16)	Ano 4 (junho/16- maio/17)	Ano 5 (junho/17- maio/18)	Varição (junho/13- maio/18)
Agomelatina	158 698	141 263	130 806	123 876	122 026	-23%
Amitriptilina	292 914	350 125	368 747	377 523	389 748	+33%
Bupropiona	199 848	216 239	224 688	237 631	253 852	+27%
Citalopram	167 347	156 097	152 180	146 570	144 864	-13%
Clomipramina	149 977	148 555	147 663	139 475	135 467	-10%
Dosulepina	64 243	60 649	57 719	53 043	49 895	-22%
Duloxetina	241 538	250 087	294 554	329 235	367 720	+52%
Escitalopram	736 143	803 604	873 487	924 394	992 426	+35%
Fluoxetina	889 324	895 936	907 969	905 410	913 302	+3%
Fluvoxamina	126 456	128 607	130 723	129 478	129 562	+2%
Hipericão	0	0	0	0	0	0%
Imipramina	17 850	13 122	10 692	13 117	13 243	-26%
Maprotilina	48 283	45 095	39 366	35 678	32 676	-32%
Mianserina	54 435	53 182	51 957	48 550	47 356	-13%
Milnaciprano	15 752	14 243	13 275	12 256	13 029	-17%
Mirtazapina	554 503	591 032	640 759	680 696	731 050	+32%
Moclobemida	18 768	18 097	17 580	15 377	14 337	-24%
Nortriptilina	14 873	14 409	13 880	13 800	13 233	-11%
Paroxetina	462 394	467 932	474 194	468 613	473 575	+2%
Pirlindol	12 544	8 906	7 191	5 412	4 454	-64%
Reboxetina	6 314	5 882	5 280	4 511	3 217	-49%
Sertralina	984 716	1 065 450	1 155 090	1 241 643	1 335 008	+36%
Tianeptina	61 460	57 346	52 841	48 896	44 707	-27%
Trazodona	708 784	807 766	889 524	947 926	1 041 940	+47%
Trimipramina	20 052	18 502	17 760	16 825	16 168	-19%
Venlafaxina	952 645	1 023 528	1 082 205	1 112 342	1 176 150	+23%
Vortioxetina	0	0	4 070	47 999	70 621	1635% ¹
Total	6 959 861	7 355 654	7 764 200	8 080 276	8 529 626	+23%

¹Varição (junho/15-maio/18)

Assim sendo, o aumento dos níveis de utilização de ADs, tanto a nível nacional como europeu, poderá dever-se a uma utilização mais prolongada destes fármacos, a uma melhor taxa de diagnóstico, a uma maior acessibilidade aos medicamentos devido à maior participação destes e/ou à introdução de novas indicações terapêuticas (Furtado, 2014; Furtado et al., 2010; Lewer, O'Reilly, Mojtabai, & Evans-Lacko, 2015; Lopes et al., 2014).

1.5. Antidepressivos e o Suicídio

Relativamente ao tratamento farmacológico da depressão, tem emergido um empirismo que diz respeito à possibilidade de se observarem comportamentos suicidários no início do tratamento, provavelmente relacionados com a melhoria inicial dos níveis de energia e motricidade, antecedendo a efetiva melhoria do humor e a remissão de eventual ideação suicida. Face ao exposto, este hipotético "efeito ativador precoce", como resultado da ação terapêutica dos ADs, faculta ao indivíduo deprimido a energia necessária para concretizar as ideias suicidas pré-existentes (Bravo et al., 2013; Licinio & Wong, 2005; Madeira & Craveiro, 2014; Mihanovic et al., 2010; Stone et al., 2009). De facto, esta é uma questão problemática e que importa considerar (O'Donnell & Shelton, 2012). Assim, o papel dos ADs em relação ao risco de suicídio é altamente controverso, principalmente em crianças e adolescentes, devido à segurança e à tolerância dos mesmos, especialmente dos ISRSs (Cheung et al., 2015; Courtet & Lopez-Castroman, 2017; Saunders KE & Hawton K., 2009). Embora os ISRSs sejam menos tóxicos e apresentem menos efeitos indesejáveis comparativamente aos TCAs, paradoxalmente, podem induzir comportamentos suicidas nesta faixa etária (Rey, 2005).

Neste sentido, vários estudos epidemiológicos têm vindo a evidenciar controvérsia em torno dos ADs. Os estudos ecológicos demonstram uma correlação inversa entre o consumo de ADs e a taxa de mortalidade por suicídio, enquanto que as meta-análises de ensaios clínicos randomizados sugerem que os pacientes com depressão, que consomem ADs, apresentam um maior risco de comportamentos suicidas (tentativa de suicídio ou ideias suicidas) em comparação com o placebo. Além disso, os estudos observacionais sugerem um aumento significativo do risco de tentativas de suicídio entre pacientes que consomem ADs *versus* o placebo (Hall & Lucke, 2006; Tiihonen et al., 2006). Porém, os estudos epidemiológicos efetuados com recurso aos ADs devem ser considerados de forma cautelosa, dadas as diversas fragilidades metodológicas que apresentam, tais como: limitada duração dos ensaios, exclusão de pacientes com depressão grave, exclusão de avaliação de fatores contextuais, dificuldade em controlar outras variáveis diretamente ou indiretamente relacionadas com a ideiação suicida, a que acresce a dificuldade de isolar a variável dependente (risco de suicídio ou atos suicidas). Pelo exposto, alguns estudos afirmam que se torna difícil estabelecer uma relação causal direta entre estas variáveis (Möller, 2006; José Carlos Santos & Madeira, 2014; Silva & Sampaio, 2011). Na **Tabela 8** é possível observar as evidências, os pontos fortes e as limitações associadas a cada tipo de estudo epidemiológico.

Tabela 8- Evidências, pontos fortes e limitações associadas a cada tipo de estudo epidemiológico. **Fonte:** Silva & Sampaio, 2011 e Hall & Lucke, 2006.

Tipo de estudo epidemiológico	Evidências	Pontos fortes	Limitações
Meta-análises de ensaios clínicos randomizados	Maior risco de comportamentos suicidas entre pacientes que consomem ADs vs placebo	Sem registo de mortes por suicídio durante o período de estudo	Período de estudo curto Falta de rigor sobre o início dos ensaios Exclusão dos indivíduos com alto risco de suicídio Substituição da variável suicídio por ideação suicida Falta de consistência sobre a classificação de acontecimentos suicidas
Estudos observacionais	Aumento significativo do risco de tentativas de suicídio entre pacientes que consomem ADs vs placebo	> poder estatístico em comparação com os estudos clínicos	Difícil de determinar a associação entre um tratamento e um desfecho quando o desfecho está, ele mesmo, fortemente associado à condição a ser tratada (a prescrição de um AD a um paciente com alto risco suicida leva a conclusões errôneas)
Estudos ecológicos	Correlação inversa entre o consumo de ADs e a taxa de mortalidade por suicídio	Capaz de detetar pequenos agregados em grandes populações expostas	Capacidade limitada para testar explicações alternativas (p.ex. o papel de outras causas)

De acordo com a informação disponível, a opinião da maioria dos autores perante esta controvérsia sugere que os benefícios da utilização adequada e atempada dos ADs superam as eventuais ou hipotéticas ideações e/ou atos suicidas (Hall & Lucke, 2006; Pessoa Gil, 2014; Silva & Sampaio, 2011).

A controvérsia supra-referida teve início em 2003 (**Esquema 3**) quando dados baseados em relatos de eventos foram apresentados à *Food and Drug Administration* (FDA), nos EUA, sugerindo a possibilidade dos jovens com menos de 18 anos, diagnosticados com Depressão Major, apresentarem um maior risco de ideações suicidas quando medicados com ISRSs (principalmente com Paroxetina). No final desse ano, a FDA recomendou a não

utilização de ISRSs neste grupo etário, por apresentarem uma relação risco-benefício desfavorável, no tratamento desta patologia. A Fluoxetina foi excluída deste grupo por apresentar uma relação risco-benefício favorável (Turnipseed & Magid, 2008). Em fevereiro de 2004, como resposta aos dados apresentados, a FDA reviu 24 ensaios clínicos de curto prazo controlados por placebo, tendo em conta 9 ADs (Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Fluvoxamina, Citalopram, Bupropiona, Venlafaxina, Nefazodona e Mirtazapina), com aproximadamente 4400 pacientes pediátricos, diagnosticados com depressão e outras doenças do foro psíquico. Esta revisão indicou que: a) os pacientes que consomem ADs apresentam um risco aumentado de pensamentos e comportamentos suicidas, nos primeiros 2 meses de tratamento (Hammad, Laughren, & Racoosin, 2006); b) o risco médio de suicídio associado ao consumo de ADs foi de 4%, o dobro do risco do placebo (2%) (Gibbons et al., 2015; Gupta, Gersing, Erkanli, & Burt, 2016; Monzurul, 2016) e c) não se registaram mortes por suicídio em nenhum dos ensaios (Food and Drug Administration, 2004; Gupta et al., 2016; Monzurul, 2016).

Neste seguimento, em março de 2004, a FDA emitiu uma declaração sobre a possibilidade do aumento de ideações suicidas e/ou atos suicidas estarem associados ao consumo de ADs, em pacientes pediátricos e jovens adultos, até aos 18 anos. Deste modo, em outubro do mesmo ano, a FDA exigiu aos fabricantes de ADs que acrescentassem um aviso nos respetivos rótulos (*black box warnings*, **Figura 5**), alertando os profissionais de saúde para o elevado risco de pensamentos e/ou comportamentos suicidas, em crianças e adolescentes, recomendando uma intensa monitorização destes doentes (“Antidepressants and the risk of suicidal behavior,” 2017; Food and Drug Administration, 2004; Gupta et al., 2016; Singh, Prakash, Rais, & Kumari, 2009; Turnipseed & Magid, 2008).

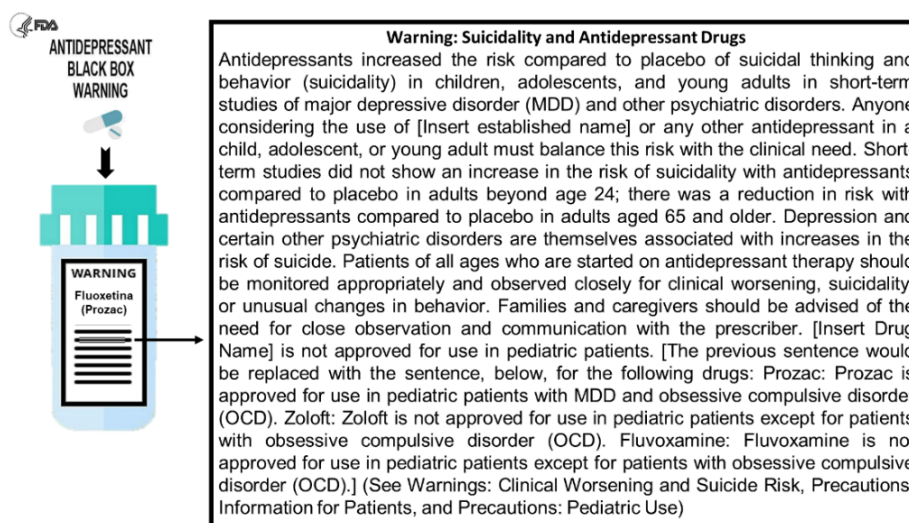
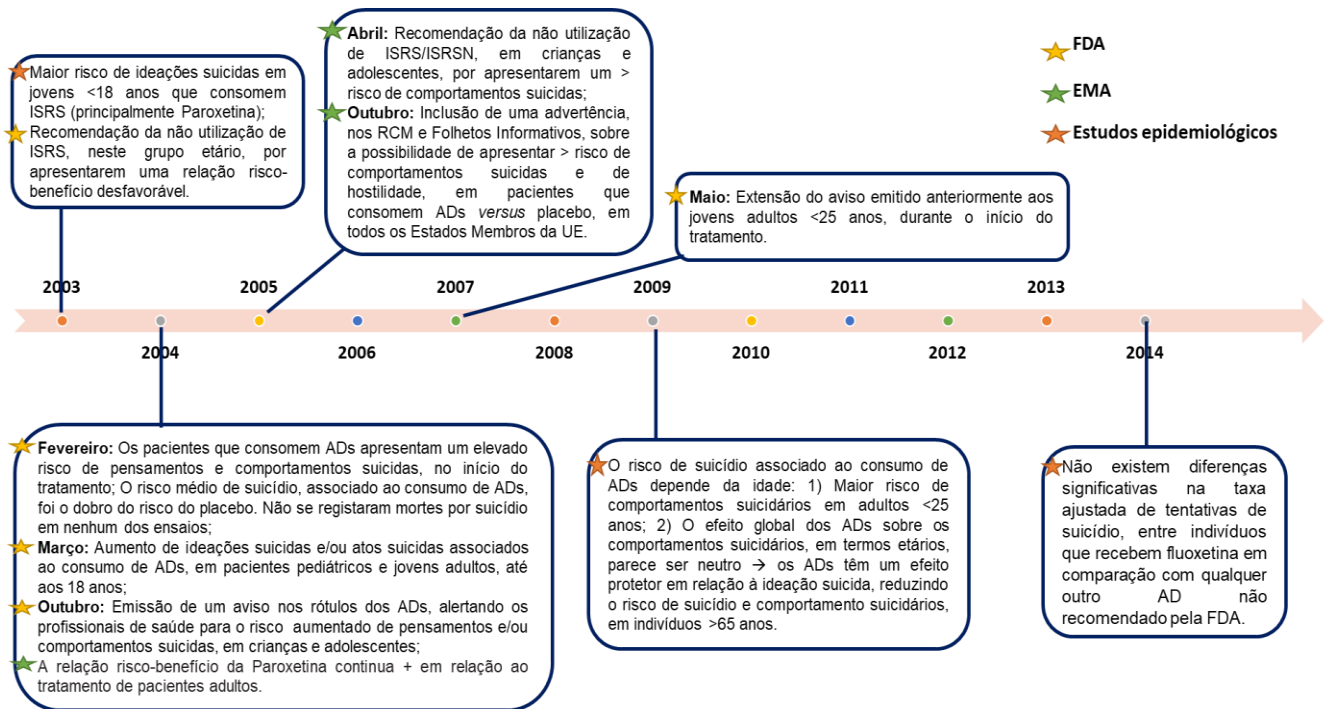


Figura 5- Exemplo ilustrativo de um Black Box Warnings.

Posteriormente, em maio de 2007, tal aviso estendeu-se aos jovens adultos na faixa etária dos 18 aos 24 anos, durante os primeiros meses de tratamento (Bushnell et al., 2016; Monzurul, 2016; Turnipseed & Magid, 2008).

Em 2009, uma meta-análise de 372 ensaios clínicos randomizados e controlados afirmou que o risco de suicídio associado ao consumo de ADs depende da idade. Aparentemente, existe um maior risco de comportamentos suicidários em adultos com menos de 25 anos, semelhante ao que ocorre em crianças e adolescentes. O efeito global sobre os comportamentos suicidários, em termos etários, parece ser neutro. No entanto, os ADs têm um efeito protetor em relação à ideação suicida, reduzindo efetivamente o risco de suicídio e comportamento suicidários, em indivíduos com mais de 65 anos (Stone et al., 2009).

No seguimento desta controvérsia, em 2014, um estudo retrospectivo com um total de 36.842 crianças (dos 6 aos 18 anos), demonstrou que não existiram diferenças significativas na taxa ajustada de tentativas de suicídio, entre indivíduos que receberam Fluoxetina em comparação com qualquer outro AD não recomendado pela FDA (Sertralina, Paroxetina, Citalopram, Escitalopram e Venlafaxina), ao contrário do referido acima (Cooper et al., 2014).



Esquema 3- Representação esquemática da controvérsia em torno dos antidepressivos ao longo do tempo.

A par das advertências emitidas nos EUA, em 2004, o Comité Científico da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) no Reino Unido chegou à conclusão que a relação risco-benefício da Paroxetina continuava positiva em relação ao tratamento de pacientes adultos (European Medicines Agency Press Office, 2004; INFARMED, 2004). No entanto, em abril de 2005, a EMA recomendou a não utilização de ISRS/ISRSN no tratamento da depressão em crianças e adolescentes, pelo facto de se ter verificado, em estudos clínicos, um aumento do risco de comportamentos suicidas (European Medicines Agency Press Office, 2005; INFARMED, 2005a). Deste modo, em outubro de 2005, a EMA decidiu que todos os Estados Membros da UE deveriam proceder à inclusão de uma advertência, nos Resumos das Características dos Medicamentos e nos Folhetos Informativos, devido ao facto de se terem verificado, com maior frequência, comportamentos relacionados com suicídio e hostilidade, em pacientes que consomem ADs *versus* o placebo (INFARMED, 2005b). Após as advertências emitidas pelas entidades reguladoras, nos EUA e na Europa, verificou-se um aumento das taxas de suicídio em crianças e jovens adultos, aparentemente devido à diminuição da taxa de diagnóstico de depressão e da prescrição de ADs neste grupo de pacientes, por parte dos profissionais de saúde (Friedman, 2014; Gibbons et al., 2007; Martínez-Aguayo, Arancibia, Concha, & Madrid, 2016).

Neste contexto, em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED) procedeu às alterações recomendadas pela EMA, em março de 2008 (INFARMED, 2008). Em 2011, a Direção Geral da Saúde (DGS), por proposta conjunta do seu Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emitiu a Norma nº 041/2011 de 23/12/2011 - Prescrição de Antidepressivos, divulgando informações sobre a prescrição de antidepressivos no tratamento de várias doenças mentais (Direção-Geral da Saúde, 2011). Mais tarde, esta norma foi substituída pela nº 034/2012 de 30/12/2012, intitulada “Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto” mencionando diversas informações acerca da terapêutica da Depressão major, assim como estratégias de tratamento e critérios para a prescrição de antidepressivos (Direção-Geral da Saúde, 2012).

Em 2013, a OMS implementou o Programa de Saúde Mental 2013-2020 com o objetivo de reduzir a taxa de suicídio em 10%, até 2020 (World Health Organization, 2013), visto a prevenção do suicídio ser uma prioridade em saúde pública (Sheehan, Rogers, & Boardman, 2015). Neste seguimento, a DGS implementou o Plano Nacional de Prevenção do Suicídio (PNPS) 2013-2017 com vista a melhorar o registo dos atos suicidas, a reduzir os comportamentos auto-lesivos e os atos suicidas, em populações e regiões geográficas específicas, a diminuir o estigma da depressão, a uniformizar a terminologia dos atos suicidas,

assim como contribuir para uma maior racionalização na política dos medicamentos, particularmente na prescrição de psicofármacos (Carvalho, 2014; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013). Contudo, este plano ficou aquém dos seus objetivos, o que desencadeou a sua extensão até 2020 (Pires, 2019).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo o mundo, suicidam-se diariamente cerca de 3000 pessoas – uma a cada 40 segundos – e, por cada pessoa que se suicida, 20 ou mais cometem tentativas de suicídio. O suicídio é a segunda causa de morte em jovens na faixa etária dos 15 aos 29 anos em países menos desenvolvidos (World Health Organization, 2014). A nível mundial, o número anual de suicídios ronda atualmente 1 milhão, representando cerca de metade das mortes violentas registadas, estimando-se que, em 2020, este número passe a corresponder a 1,5 milhões (Programa Nacional para a Saúde Mental e Direção de Serviços de Informação e Análise, 2013). Em Portugal, de acordo com os dados divulgados pelo Instituto Nacional de Estatística, registaram-se 10,2 óbitos por cada 100 mil habitantes por suicídio, em 2017. Neste contexto, desde 2013, tem-se vindo a verificar que a taxa de mortalidade por 100 mil habitantes referente ao suicídio tem diminuído, com exceção de 2014 e 2017, no qual se verificou o oposto (PORDATA, 2019). Porém, estes dados não são significativos visto que é necessário efetuar uma avaliação em série para se obterem conclusões.

Segundo a literatura, o suicídio tem maior representatividade no sexo masculino (quatro vezes superior do que o sexo feminino em países da UE) e em indivíduos com mais de 65 anos (Conwell, Duberstein, & Caine, 2002; Nunes, 2018; World Health Organization, 2002), sendo evidente que o risco de suicídio aumenta com a idade (Paulino, Viegas, Costa, & Pereira, 2012). No entanto, as tentativas de suicídio são mais comuns no sexo feminino (Monnin et al., 2012). Paralelamente, o sexo masculino prefere métodos mais violentos e irreversíveis para concretizar atos suicidas (p.ex: armas de fogo, enforcamento), enquanto que o feminino prefere métodos menos violentos como por exemplo intoxicações, principalmente com recurso a psicofármacos como os ansiolíticos e os antidepressivos (Cibis et al., 2012; Hegerl & Heinz, 2018; OECD/EU, 2016).

1.6. Investigação toxicológica de Antidepressivos em amostras post-mortem

Em Toxicologia Forense, a seleção da amostra post-mortem a pesquisar desempenha uma etapa essencial à pesquisa toxicológica. Deste modo, e dado que existe uma grande diversidade de amostras em toxicologia forense, cabe ao patologista forense selecionar, entre as diversas amostras biológicas disponíveis, a(s) mais adequada(s) para análise e sua posterior quantificação, conforme a especificidade do caso e o tipo de análise toxicológica pretendida (Rangel, 2004; Skopp, 2004), tendo sempre em consideração os procedimentos analíticos e os recursos disponíveis.

Neste sentido, existem diversas matrizes biológicas com fins forenses para a determinação de ADs, tais como sangue total, urina e, em determinadas situações, conteúdo gástrico, bile, fígado, entre outras (Repetto, 2009). Porém, a matriz de eleição em Toxicologia forense é o sangue (Jones, 2011; Khraiwesh et al., 2011; Wille et al., 2009), nomeadamente periférico ou, em alternativa, cardíaco (Jones, 2011; Levine, 2003). Neste sentido, o sangue periférico é a amostra de eleição para a determinação de etanol e/ou pesquisa/quantificação de substâncias com interesse médico-legal, incluindo medicamentos (Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, 2013).

De facto, o sangue total fornece uma ligação direta entre a concentração e o efeito consequente (Wille et al., 2009), sendo possível detetar, identificar, quantificar e interpretar, de forma correta, as concentrações obtidas e os seus respetivos metabolitos (Kennedy, 2015; Skopp, 2004). É a amostra post-mortem mais utilizada para a pesquisa de substâncias, uma vez que não apresenta grandes dificuldades na sua obtenção e garante que os compostos tóxicos ligados aos eritrócitos e às proteínas estarão evidenciados na amostra a analisar. Adicionalmente, a razão substância/metabolito pode ser útil para predizer o período decorrido desde a administração do composto tóxico (Cañadas, Martínez, & Jerez, 2004). Desta forma, é possível classificar as concentrações medicamentosas obtidas como tóxicas ou terapêuticas com base em tabelas de referência anteriormente publicadas (MR Repetto & Repetto, 2015; Schulz & Schmoldt, 2003; TIAFT, 2004; Winek, Wahba, Winek Jr, & Balzer, 2001).

Existem diversos métodos analíticos para a determinação de ADs no soro, plasma ou urina. No entanto, poucos são aplicados ao sangue total (Truta et al., 2016). Em concreto, o princípio do ensaio adotado no SQTF-N do INMLCF, I.P. relativo à pesquisa/quantificação de substâncias medicamentosas em sangue total, divide-se em duas partes: a Extração em Fase Sólida (SPE) e a análise cromatográfica, com deteção por espectrometria de massa em modo de aquisição simultâneo SIM/SCAN (Rastreio) e SIM (Confirmação/Quantificação).

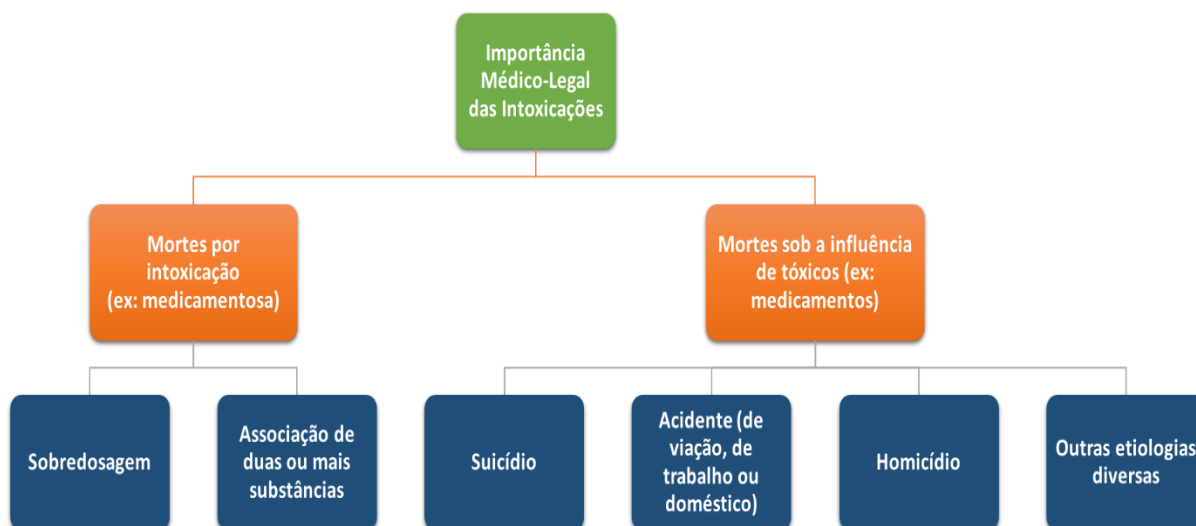
A Extração em fase sólida é uma técnica simples e de grande importância em análises toxicológicas. A preparação da amostra consiste na extração sólido-líquido (partição), realizada num tubo aberto de polipropileno (cartucho), que contém a fase sólida (estacionária) imobilizada entre duas membranas de retenção. De um modo geral, as etapas envolvidas na SPE são: 1) Acondicionamento da fase estacionária; 2) Aplicação da amostra; 3) Lavagem da coluna para eliminação dos interferentes da matriz; 4) Eluição com recurso a um solvente orgânico e colheita do analito (Telepchak, August, & Chaney, 2004b). Quando comparada com os métodos convencionais de extração, a SPE apresenta vantagens, tais como: realização simultânea dos processos de purificação e pré-concentração da amostra; redução do consumo de solventes; alta seletividade; alta eficiência; proteção da coluna analítica; a não formação de emulsões; capacidade de automatizar o procedimento de extração, entre outras (Papoutsis et al., 2012; Stimpfl, 2011; Telepchak, August, & Chaney, 2004a; Uges & Conemans, 2000; Wille et al., 2009). Deste modo, torna-se de grande importância a sua aplicação em análises toxicológicas.

A Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa (GC-MS) consiste no acoplamento de duas técnicas analíticas com diferentes princípios. A GC baseia-se na separação das diferentes substâncias da amostra (analitos) entre uma fase estacionária (sólida) e uma fase móvel (gasosa) (Sandra, 2001). A amostra é vaporizada e arrastada pela fase móvel (gás inerte) através da coluna capilar. De seguida, os componentes da amostra são separados com base na pressão de vapor relativa e na afinidade pela fase estacionária (Dawling, 2011). Quando comparada com outros métodos cromatográficos, possui vantagens como o excelente poder de resolução (eficiência); a possibilidade de análise de pequenos volumes de amostra; a alta capacidade de separação e a fácil automação. Relativamente à MS, esta funciona a partir da ionização de determinado analito (ião precursor), obtendo-se fragmentos de massa a partir desse ião, sendo estes posteriormente separados de acordo com a relação massa/carga (m/z) de cada fragmento e detetados proporcionalmente à sua abundância obtendo-se, assim, um padrão de fragmentação característico para as mesmas condições cromatográficas, o que permitirá a sua correta identificação (Sandra, 2001).

Assim sendo, a GC é essencialmente responsável pela separação das substâncias enquanto que a MS é responsável pela identificação das mesmas. Devido à grande robustez, sensibilidade, seletividade e versatilidade, a GC-MS é uma das técnicas analíticas mais utilizadas em análises toxicológicas, sendo amplamente utilizada no rastreio e na quantificação de antidepressivos em amostras biológicas (Anderson, 2003).

1.7. Importância Médico-Legal do estudo dos Antidepressivos

Em Portugal, de acordo com a Lei nº 45/2004 de 19 de agosto (Regime Jurídico das Perícias Médico-legais e Forenses), quando há suspeita de morte violenta (toda a morte provocada por uma causa externa, abrangendo os casos de suicídio, homicídio e acidente) ou de causa ignorada, o Ministério Público solicita uma autópsia médico-legal. Tal perícia forense nunca pode ser dispensada quando se verifica morte violenta devido a acidentes de trabalho ou de viação, dos quais tenha resultado morte imediata (Assembleia da República, 2004). Neste âmbito, incluem-se também os casos de morte por intoxicação, estando associadas às etiologias médico-legais supra-mencionadas, de forma direta ou indireta. No caso de suspeita de intoxicação (**Esquema 4**), geralmente, solicita-se uma perícia toxicológica de modo a confirmar a suspeita de morte por intoxicação ou a excluir outro tipo de morte violenta sob a influência de etanol e/ou outras substâncias tóxicas sendo, sempre que possível, mencionada(s) a(s) substância(s) tóxica(s) a pesquisar.



Esquema 4- Representação esquemática da importância médico-legal das intoxicações.

Os medicamentos são responsáveis pela maior parte das intoxicações agudas em países da Europa Ocidental, incluindo Portugal (Ferreira et al., 2008). Assim, os medicamentos surgem referenciados no contexto médico-legal em casos de intoxicações voluntárias ou intencionais (suicídios ou homicídios), de intoxicações involuntárias (acidentais ou por interação medicamentosa), e em outros casos de etiologias diversas, devido às alterações comportamentais resultantes do seu uso terapêutico (Calabuig & Grifo, 2004). As intoxicações medicamentosas involuntárias são as mais frequentes e ocorrem devido a fenómenos como automedicação, fácil aquisição, erros na dosagem, por desconhecimento dos efeitos

secundários dos fármacos e da co-administração com outros medicamentos, da suscetibilidade individual aos medicamentos, de identificação confusa do fármaco, do fácil acesso a medicamentos pelas crianças, entre outros, sendo estes os principais motivos de intoxicação acidental em idosos e crianças (Bernardes, Chorilli, & Oshima-Franco, 2005; Calabuig & Grifo, 2004). Em contrapartida, a intoxicação medicamentosa voluntária é o método mais comum de suicídio, principalmente em mulheres e idosos e, em casos raros, de homicídios (Calabuig & Grifo, 2004).

Assim, a maioria dos casos de intoxicações medicamentosas agudas (fatais ou não) em Portugal tem associada a presença de fármacos que atuam ao nível do SNC, nomeadamente psicofármacos como os sedativos, ansiolíticos, antidepressivos e analgésicos (Ferreira et al., 2008; Gomes, 2014). Neste sentido, torna-se de relevante importância médico-legal o estudo dos antidepressivos, uma vez que se trata de uma classe de psicofármacos frequentemente detetada em perícias toxicológicas post-mortem (Titier et al., 2007), sendo um dos grupos de substâncias mais associados a intoxicações fatais em países latino-americanos e em Portugal (Osterhoudt & Penning, 2012; Ramôa et al., 2017), principalmente devido aos TCAs e aos ISRSs (Uges & Conemans, 2000). Deste modo, a presença ou a ausência de um determinado AD é fundamental para determinar a causa de morte de um indivíduo ou para explicar o seu comportamento em determinadas situações (Øiestad et al., 2018).

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

Este estudo pretende avaliar a casuística interna do Serviço de Química e Toxicologia Forenses da Delegação do Norte (SQTF-N) do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses I.P., relativamente à prevalência de antidepressivos, em sangue total, de acordo com o provável diagnóstico médico-legal, entre junho de 2013 e maio de 2018.

Os objetivos específicos são os seguintes:

- Estudar as principais diferenças encontradas na casuística do SQTF-N relativamente ao género e à idade;
- Averiguar se aumentou ou diminuiu o número de casos positivos de ADs nos cinco anos em estudo no Norte de Portugal, independentemente da etiologia médico-legal;
- Estudar quais são os principais ADs encontrados na casuística interna do SQTF-N do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses I.P no período em estudo;
- Investigar qual é a etiologia médico-legal mais associada aos ADs, assim como os principais ADs encontrados em cada etiologia médico-legal;
- Averiguar se aumentou ou diminuiu o número de suicídios no Norte, assim como a pesquisa de medicamentos nestes casos, no período em análise;
- Investigar se existe associação: entre os antidepressivos e o suicídio; entre os antidepressivos e o género e, entre os antidepressivos e a faixa etária, em casos post-mortem de suicídio;
- Investigar os atos suicidas de acordo com o método utilizado e a distribuição desses casos por AD, de acordo com as concentrações encontradas: Terapêuticas ou Tóxicas (intoxicação medicamentosa, não medicamentosa ou outro mecanismo de morte alternativo);
- Investigar se existe associação entre os antidepressivos em sangue total e a ausência ou presença de outras substâncias nos casos post-mortem de suicídio;
- Verificar se os principais ADs encontrados na casuística interna do SQTF-N do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses I.P correspondem às embalagens de ADs mais vendidas, em Portugal Continental, entre 2013 e 2018.

CAPÍTULO III

MATERIAL E MÉTODOS

III. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo

A presente investigação possui as características de um estudo analítico, observacional, transversal e retrospectivo:

- Estudo **analítico**, pois o objetivo é a exploração de relações de causalidade (causa-efeito) através da investigação de associações (Gouveia de Oliveira, 2009). Neste caso, o presente estudo visa investigar a associação entre os antidepressivos e o provável diagnóstico diferencial médico-legal, com ênfase no suicídio;
- Estudo **observacional**, na medida em que o investigador apenas observa, sem interferir no estudo (Gouveia de Oliveira, 2009);
- Estudo **transversal**, no sentido em que os dados foram recolhidos num único momento. Deste modo, não existiu um período de seguimento da população em estudo (Gouveia de Oliveira, 2009). Este tipo de estudo é útil para avaliar as necessidades em saúde de uma dada população (Bonita, Beaglehole, & Kjellström, 2010), num determinado lugar e tempo (Fronteira, 2013).
- Estudo **retrospectivo**, uma vez que a informação e os dados já se encontravam disponíveis antes do início do estudo, isto é, o estudo iniciou-se após a ocorrência dos eventos em estudo (Gouveia de Oliveira, 2009). Neste sentido, parte-se do efeito (provável diagnóstico diferencial médico-legal) para a causa (antidepressivos) (Fronteira, 2013).

3.2. Caracterização da fonte dos dados e da respetiva amostra

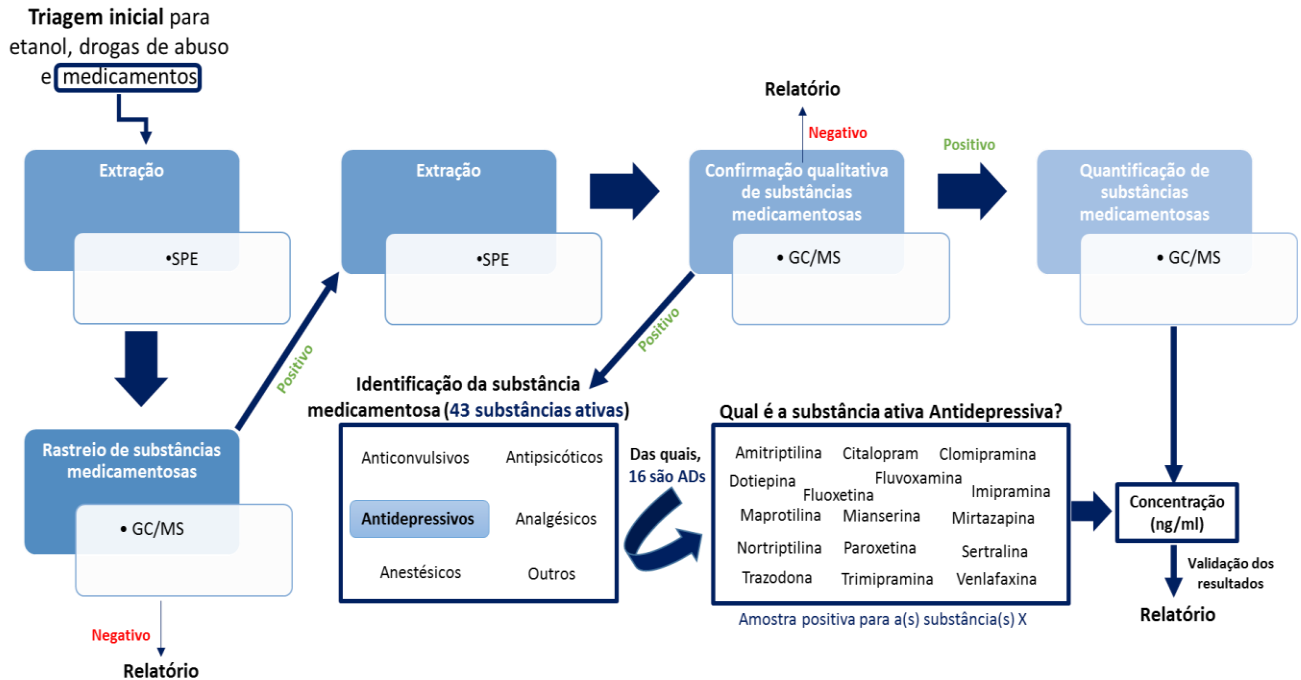
A amostra em estudo engloba 9213 casos post-mortem do Serviço de Patologia Forense, em que se procedeu à autópsia médico-legal, e conseqüentemente, à requisição de perícia toxicológica, em amostras de sangue total, no Serviço de Química e Toxicologia Forenses da Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, no período compreendido entre 1 de junho de 2013 e 31 de maio de 2018 (5 anos).

A Delegação do Norte compreende as áreas de atuação das comarcas de Gondomar, Porto, Maia, Matosinhos, Póvoa de Varzim, Valongo, Vila do Conde e Vila Nova de Gaia. Paralelamente, existem sete Gabinetes Médico-Legais e Forenses dependentes da Delegação do Norte, nomeadamente o Gabinete Médico-Legal e Forense do Cávado (Braga), o Gabinete Médico-Legal e Forense de Alto Trás-os-Montes (Bragança e extensão de Mirandela), o Gabinete Médico-Legal e Forense do Ave (Guimarães), o Gabinete Médico-Legal e Forense

do Tâmega (Penafiel), o Gabinete Médico-Legal e Forense de Entre Douro e Vouga (Santa Maria da Feira), o Gabinete Médico-Legal e Forense do Minho-Lima (Viana do Castelo) e o Gabinete Médico-Legal e Forense do Douro (Vila Real e Chaves) (Ministérios das Finanças e da Administração Pública e da Justiça, 2007). Assim sendo, as requisições de análises toxicológicas no período em estudo foram efetuadas a pedido do Serviço de Patologia Forense da Delegação do Norte, bem como dos referidos Gabinetes Médico-Legais e Forenses desta dependentes.

Previamente à realização desta investigação, as amostras post-mortem de sangue total foram recebidas e processadas no SQTF-N do INMLCF, I.P. A análise das amostras poderá incluir uma triagem geral para etanol, drogas de abuso e medicamentos, usando GC-FID, imunoensaios e procedimentos de GC-MS, respetivamente. Os ADs foram rastreados após a aplicação de um procedimento interno de extração em fase sólida (SPE) às amostras, seguido da análise por Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa (GC-MS), no modo simultâneo SIM/SCAN (2 iões). A quantificação, após uma correspondência positiva, foi realizada, também por GC/MS, por meio da monitoração de 3 iões em modo SIM, após o procedimento por SPE. Os casos positivos para cada AD foram classificados como terapêuticos ou tóxicos, de acordo com os resultados analíticos obtidos e com base em tabelas de referência publicadas (**Esquema 5**).

Relativamente à recolha dos dados, estes foram obtidos através do Sistema de Gestão de Informação Laboratorial (STARLIMS) por ano civil, exportados para *software* Excel 2016: Ano 1 (junho 2013/maio 2014); Ano 2 (junho 2014/maio 2015); Ano 3 (junho 2015/maio 2016); Ano 4 (junho 2016/maio 2017) e Ano 5 (junho 2017/maio 2018). Para efeitos de sistematização, estes foram recolhidos de acordo com o provável diagnóstico diferencial médico-legal, mecanismo de morte (em caso de suicídio) e análises toxicológicas efetuadas (medicamentos, benzodiazepinas, etanol e drogas de abuso).



Esquema 5- Marcha analítica.

3.3. Método de seleção da amostra em estudo

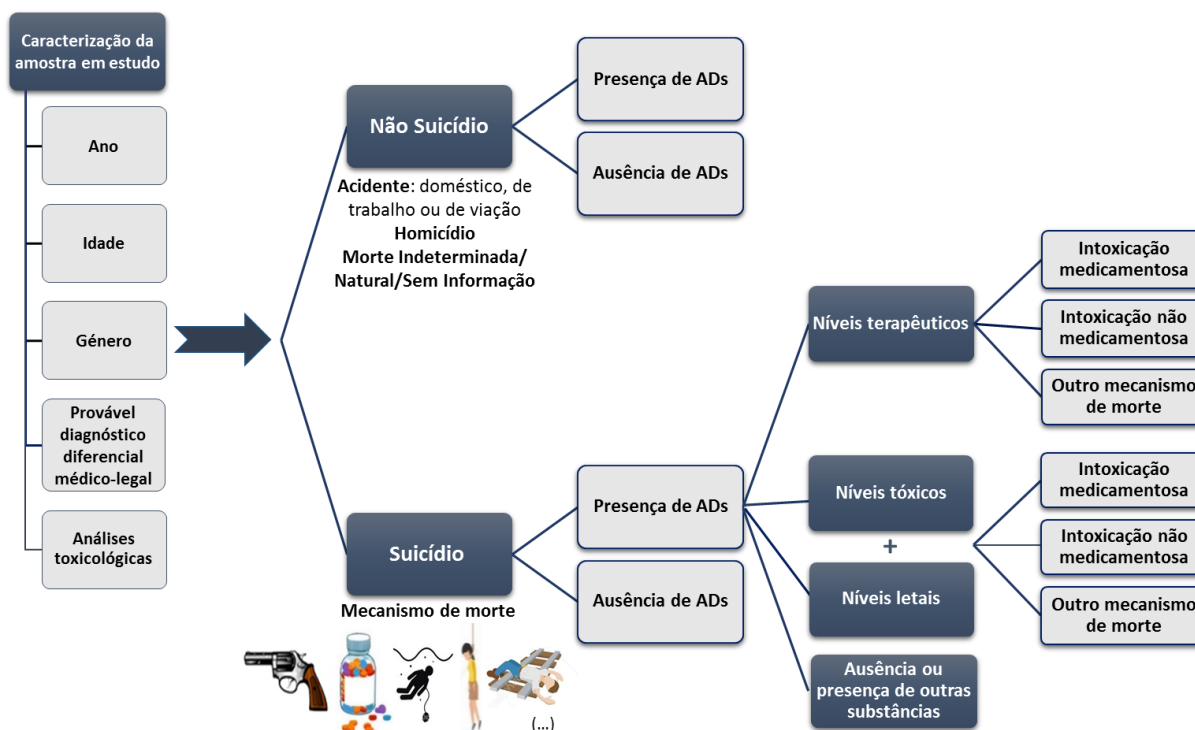
O critério utilizado para a seleção dos dados foi a análise toxicológica ter sido efetuada em amostra de sangue total (sangue periférico e, por vezes, sangue cardíaco), independentemente da entidade que a requisitou (20 casos foram excluídos por não ter sido possível obter uma amostra de sangue, tendo as determinações analíticas sido efetuadas em outras amostras biológicas, nomeadamente urina, fígado, conteúdo gástrico, entre outras).

A partir dos dados selecionados (N= 9213), apenas 120 processos correspondem a morte por suspeita de intoxicação medicamentosa, independentemente da intoxicação em questão ser devida a ADs. Além disso, em 45 casos, o motivo da perícia toxicológica referia a suspeita de intoxicação por outras substâncias que não medicamentos (não medicamentosa). Não obstante, na maioria dos casos post-mortem, apesar de não haver suspeita de intoxicação, os peritos médico-legais solicitam a pesquisa de substâncias medicamentosas, de forma a compreender a causa e o mecanismo de morte, sendo esta informação pertinente para este estudo.

3.4. Variáveis em estudo e análise dos dados

A partir dos dados obtidos, de forma a caracterizar a amostra em estudo, considerou-se as seguintes variáveis: o ano em estudo, a idade, o género, o provável diagnóstico diferencial médico-legal, o mecanismo de morte e as análises toxicológicas efetuadas. Para efeitos de sistematização, os casos de morte indeterminada, natural e sem informação foram agrupados. De igual modo, os casos post-mortem foram agrupados por faixas etárias, tomando por referência os intervalos utilizados pela FDA em torno da controvérsia sobre os ADs: 0-18 (Crianças e Adolescentes), 19-24 (Adultos jovens), 25-40 (Adultos), 41-64 (Adultos de meia idade) e 65 ou mais anos (Idosos).

Neste seguimento e de acordo com o provável diagnóstico diferencial médico-legal, esta investigação dividiu-se em 2 grupos: Suicídio e Não suicídio [Acidente (Doméstico, de Trabalho ou de Viação), Homicídio e Morte Indeterminada/Natural ou Sem informação]. Ambos os grupos foram avaliados relativamente à presença ou à ausência de ADs, assim como a associação entre os ADs e a etiologia médico-legal (**Esquema 6**).



Esquema 6- Representação esquemática das variáveis em estudo.

Quanto à variável Suicídio, esta foi caracterizada e avaliada de acordo com o mecanismo de morte [Submersão, Arma de fogo, Asfixia mecânica (engloba o Enforcamento e o Estrangulamento), Múltiplo ou Complexo (mais do que um método para por termo à vida), Sem informação/Indeterminado, Lesão traumática, Precipitação, Suspeita de intoxicação

medicamentosa, Suspeita de intoxicação não medicamentosa e Trucidamento], tendo sempre por base a presença ou a ausência de ADs. Relativamente às mortes por suspeita de intoxicação foi pertinente distinguir quais as substâncias utilizadas. Deste modo, caracterizaram-se, sempre que possível, os grupos farmacológicos em questão, assim como, quais e quantos estavam envolvidos em cada caso post-mortem de suicídio com suspeita de intoxicação medicamentosa ou com outro ato suicida alternativo envolvendo medicamentos.

No que diz respeito ao painel de substâncias medicamentosas pesquisadas no SQTF-N do INMLCF, I.P., este é constituído por 6 grupos farmacológicos dos quais fazem parte 43 substâncias. Destas, 16 substâncias são do grupo farmacológico dos ADs (**Tabela 9**). Assim, e com base neste painel, foi estudada a ausência e a presença de um ou mais ADs na amostra em estudo. Adicionalmente, nos casos post-mortem com etiologia médico-legal de suicídio verificou-se a associação entre os antidepressivos e a ausência ou a presença de outras substâncias (etanol, drogas de abuso e outras substâncias medicamentosas que não ADs).

Tabela 9- Painel de substâncias medicamentosas pesquisadas no SQTF-N do INMLCF, I.P, com exceção do grupo das benzodiazepinas.

Anticonvulsivos	Antipsicóticos	
Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Lamotrigina, Primidona e Topiramato	Amisulprida, Ciamemazina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Levomepromazina, Melperona, Olanzapina, Quetiapina e Tiaprida	
Antidepressivos	Analgésicos	Anestésicos
Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, Dotiepina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Imipramina, Maprotilina, Mianserina, Mirtazapina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina, Trazodona, Trimipramina e Venlafaxina	Fentanil, Petidina e Tramadol	Lidocaína
	Outras classes não especificadas	
	Buflomedil, Cloroquina, Estricnina, Propranolol, Ticlopidina, Verapamil e Zolpidem	

Na fase seguinte, os casos positivos de ADs em suicídio foram classificados como níveis terapêuticos, tóxicos ou letais (ng/ml), de acordo com os resultados analíticos obtidos e com base numa tabela-resumo efetuada a partir de tabelas de referência publicadas (**ANEXO I e II**). Deste modo, e tendo por base os níveis de concentração, verificou-se se o motivo de perícia toxicológica correspondia a suspeita de intoxicação medicamentosa, não medicamentosa ou a outro ato suicida alternativo e identificado.

Por último, pretende-se comparar se os principais ADs encontrados na casuística interna do SQTF-N do INMLCF, I.P. correspondem aos ADs mais vendidos, em Portugal Continental, entre 2013 e 2018, com recurso a dados gentilmente cedidos pelo INFARMED.

Quanto ao tratamento dos dados, e de acordo com os objetivos supracitados, estes foram analisados através do *software* estatístico IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 25. Os resultados obtidos serão apresentados e descritos em termos de frequência absoluta (N) e de frequência relativa (%). Em termos estatísticos, foi efetuada uma análise descritiva com recurso a medidas de tendência central (média e mediana), medidas de localização relativa (valor máximo e mínimo) e medidas de dispersão (desvio padrão). Um dos testes estatísticos utilizados foi o de Qui-quadrado de Independência, um teste não paramétrico (análise bivariada), utilizando-se o nível de significância de 5%. Este teste de associação visa determinar se existe ou não dependência entre duas variáveis qualitativas e, a existir, qual o grau de associação (Callegari-Jacques, 2003a).

Teste de Qui-Quadrado de Independência (Chi-Square Test)

Variáveis categóricas nominais

1º Passo: Calcular as frequências esperadas (Tabelas de Contingência) para verificar se a Regra Prática é ou não respeitada. **Regra Prática do Teste χ^2 :** $N \geq 30$ e frequência esperada ≥ 5

2º Passo: Calcular a estatística do Teste Qui-Quadrado $\Rightarrow ET = \chi^2 = \sum_i \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$ O_i = frequência observada
 E_i = frequência esperada

Formulação das hipóteses:

H0: Não existe uma associação entre os antidepressivos e a etiologia médico-legal (As variáveis são independentes).

H1: Existe uma associação entre os antidepressivos e a etiologia médico-legal (As variáveis são dependentes).

Nível de significância: $\alpha = 5\%$

3º Passo: Decisão estatística \Rightarrow $\left\{ \begin{array}{l} ET \geq \chi_{GL}^2(\alpha) \longrightarrow \text{H0 é rejeitada} \\ ET < \chi_{GL}^2(\alpha) \longrightarrow \text{H0 não é rejeitada} \end{array} \right.$

Nota: Se **GL=1** $\rightarrow X^2_{GL}(\alpha)=3,84$; **GL=2** $\rightarrow X^2_{GL}(\alpha)=5,9$; **GL=4** $\rightarrow X^2_{GL}(\alpha)=9,49$; **GL=5** $\rightarrow X^2_{GL}(\alpha)=11,07$.

Para comparar a idade média de suicídio com a idade média de suicídios com ADs utilizou-se o teste de Student, que permite avaliar as diferenças estatisticamente significativas entre as médias de dois grupos, para um determinado nível de significância ($\alpha=5\%$) e intervalo de confiança a 95% (IC 95%). Assim, as hipóteses podem ser testadas utilizando a comparação entre o t_{calc} e t_{crit} ou através dos IC 95%, sendo obtidos os mesmos resultados (Callegari-Jacques, 2003b).

- **Formulação das Hipóteses:**
 - H0: $\mu_x = \mu_0$
 - H1: $\mu_x \neq \mu_0$
- **Estatística do Teste:** Intervalo de Confiança a 95% ($\text{Lim}_{Inf} \leq \mu_x \leq \text{Lim}_{Sup}$)

- **Decisão estatística:**

- Se o IC 95% não contiver o valor de μ_0 , rejeita-se H_0 ➡ há significância estatística;
- Se o IC 95% contiver o valor de μ_0 , não se rejeita H_0 ➡ não há significância estatística.

A comparação e avaliação da significância estatística dos resultados será efetuada ao longo do capítulo dos Resultados.

3.5. Considerações éticas

O presente estudo de investigação encontra-se aprovado pela Comissão de Ética do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

4.1.1. Ano em estudo

A amostra selecionada (N= 9213) engloba cinco anos de estudo no Norte de Portugal (junho de 2013 a junho de 2018) correspondendo 1839 casos post-mortem (20%) ao primeiro ano, 1899 casos (20,6%) ao segundo, 1681 casos (18,2%) ao terceiro, 1831 casos (19,9%) ao quarto e 1963 casos (21,3%) ao quinto ano em estudo. Constatou-se que o último ano em estudo correspondia ao maior número de casos post-mortem com pedido de análises toxicológicas analisado, tendo-se verificado, no último ano, uma tendência de crescimento de $\approx 7\%$ em relação ao primeiro. A **Figura 6** permite observar a distribuição do número de casos post-mortem relativamente ao ano em estudo.

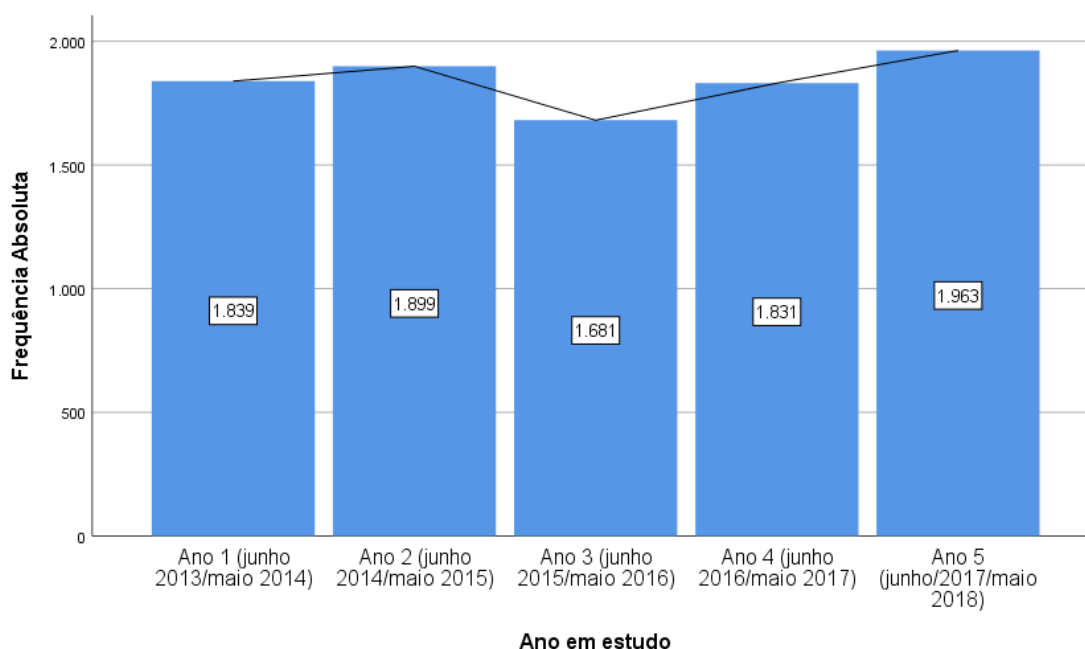


Figura 6- Distribuição do número de casos post-mortem relativamente ao ano em estudo.

4.1.2. Género

Dos 9213 casos post-mortem analisados, 26,0% (N=2397) dos indivíduos pertencem ao sexo feminino, 71,4% (N=6574) ao sexo masculino e 2,6% (N= 242) não tinham informação quanto ao género (**Figura 7**).

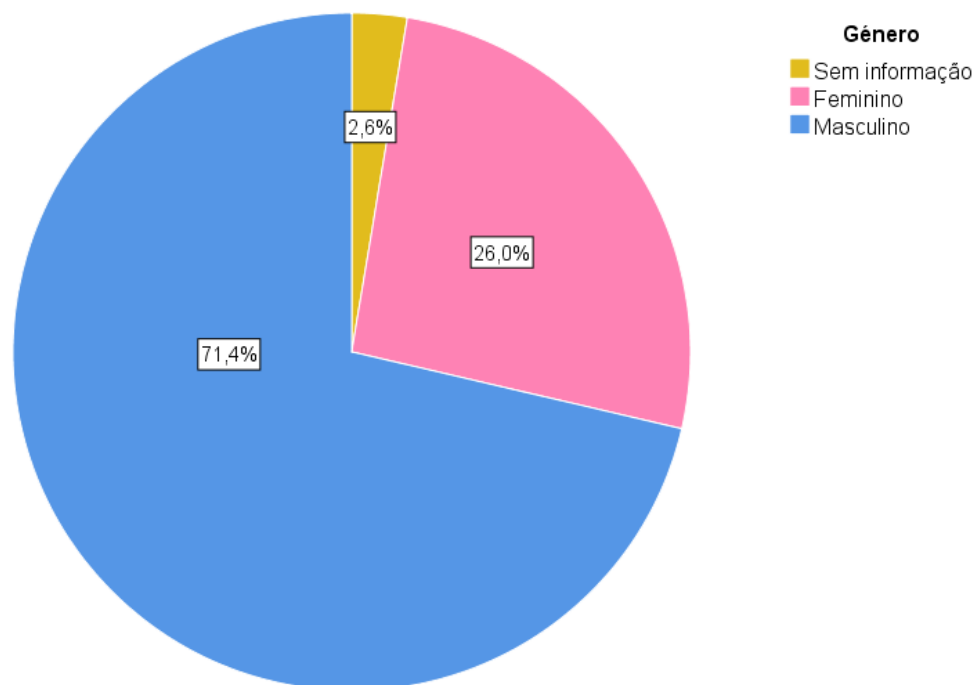


Figura 7- Distribuição da amostra de acordo com o género.

4.1.3. Idade

A amostra apresenta uma amplitude de idades entre 1 ano de idade e os 103 anos, ao que corresponde uma idade média de 59,95 anos ($\bar{X}=60,00$ anos) com um desvio padrão de 17,09 ($\bar{X}=59,95 \pm 17,09$ DP). Do número total de casos post-mortem analisados, 692 não apresentam informação quanto à idade (**Tabela 10**).

Tabela 10- Caracterização estatística relativamente à idade da amostra.

N		Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Válido	Sem Informação					
8521	692	59,95	60,00	17,09	1	103

Relativamente à distribuição da amostra por faixas etárias, verificou-se que a maioria dos indivíduos pertencia à faixa etária dos 41 aos 64 anos (N=3959; 43,0%), seguindo-se a faixa dos 65 anos ou mais (N=3511; 38,1%) e a dos 25 aos 40 anos (N=776; 8,4%). As faixas etárias dos Adultos jovens (19-24) e das Crianças e Adolescentes (0-18) correspondem à minoria dos casos post-mortem (N=176 e N=99, respetivamente), apresentando uma frequência relativa de 1,9% e 1,1%, respetivamente. Os restantes casos (N=692; 7,5%) não apresentam informação em relação à idade (**Figura 8**).

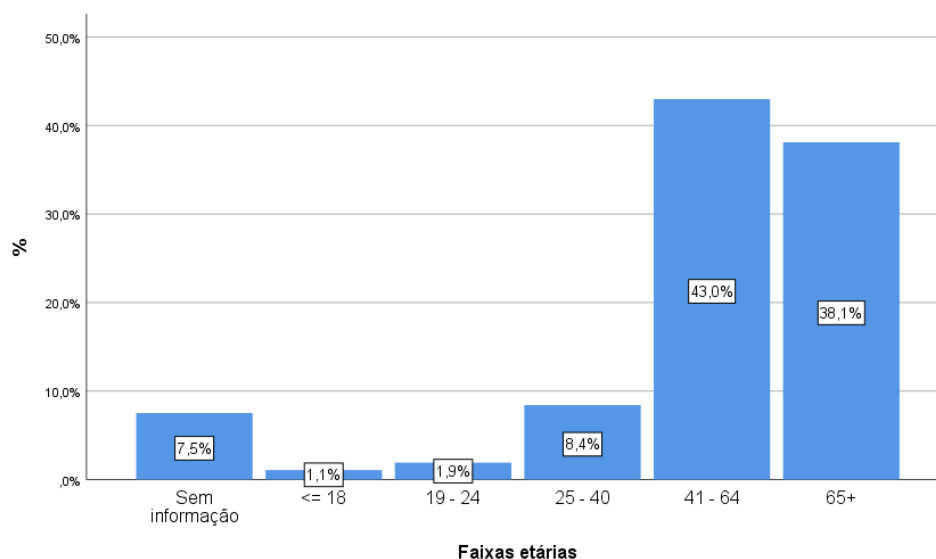


Figura 8- Distribuição da amostra de acordo com a faixa etária.

4.1.4. Diagnóstico Diferencial Médico-Legal

De todos os casos post-mortem analisados (N=9213), a maioria da casuística interna do SQTF-N com solicitação de análises toxicológicas corresponde a Morte Indeterminada/Natural ou Sem Informação (N=5861; 63,6%), seguida de Suicídio (N=1420; 15,4%) e Acidente de Viação (N=1143; 12,4%). A restante casuística diz respeito a Acidente Doméstico (N=444; 4,8%), Acidente de trabalho (N=235; 2,6%) e, em menor escala, Homicídio (N=110; 1,2%). A **Tabela 11** apresenta a distribuição da casuística interna do SQTF-N de acordo com a etiologia médico-legal.

Tabela 11- Distribuição da casuística interna do SQTF-N de acordo com a etiologia médico-legal.

Diagnóstico Diferencial Médico-Legal	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Acidente de Trabalho	235	2,6
Acidente de Viação	1143	12,4
Acidente Doméstico	444	4,8
Homicídio	110	1,2
Indeterminada/Natural ou Sem informação	5861	63,6
Suicídio	1420	15,4
Total	9213	100,0

4.1.5. Análises Toxicológicas de substâncias medicamentosas

Durante o período em estudo, dos 9213 casos post-mortem investigados (**Anexo III**), procedeu-se à análise toxicológica de substâncias medicamentosas em 7988 casos (87%). Destes, 2463 (26,7%) apresentaram resultado positivo no rastreio, na confirmação qualitativa e, conseqüentemente, procedeu-se à quantificação de substâncias medicamentosas em sangue total, enquanto que 5525 (60,0%) apresentaram resultado negativo em alguma destas etapas. Nos restantes casos, não tendo sido solicitada a análise toxicológica destas substâncias medicamentosas, a mesma não foi efetuada (**Tabela 12**).

Tabela 12- Rastreio e confirmação qualitativa/quantificação de substâncias medicamentosas em sangue total.

Substâncias medicamentosas	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Não pesquisado	1225	13,3
Positivo	2463	26,7
Negativo	5525	60,0
Total	9213	100,0

4.1.5.1. Ausência ou Presença de Antidepressivos em casos post-mortem

Do número total de casos post-mortem com resultado positivo para substâncias medicamentosas, mais de metade (N=1403; 57%) reportam a presença de ADs, de forma isolada (N=1092; 77,8%) ou em conjunto com outros ADs (N=311; 22,2%), independentemente da etiologia médico-legal. Os restantes casos (N=1060; 43%) reportam ausência de ADs (**Tabela 13**). A **Figura 9** representa a percentagem de casos post-mortem com presença de ADs, isoladamente ou em conjunto com outros ADs (2, 3 ou 4 ADs).

Tabela 13- Ausência ou Presença de ADs nos casos post-mortem em estudo.

Presença ou Ausência de ADs	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)	Presença de ADs (%)
Ausência de ADs	1060	43,0	---
Presença de 1 AD	1092	44,3	77,8
Presença de 2 ADs	276	11,2	22,2
Presença de 3 ADs	33	1,3	
Presença de 4 ADs	2	0,1	
Total	2463	100,0	100,0

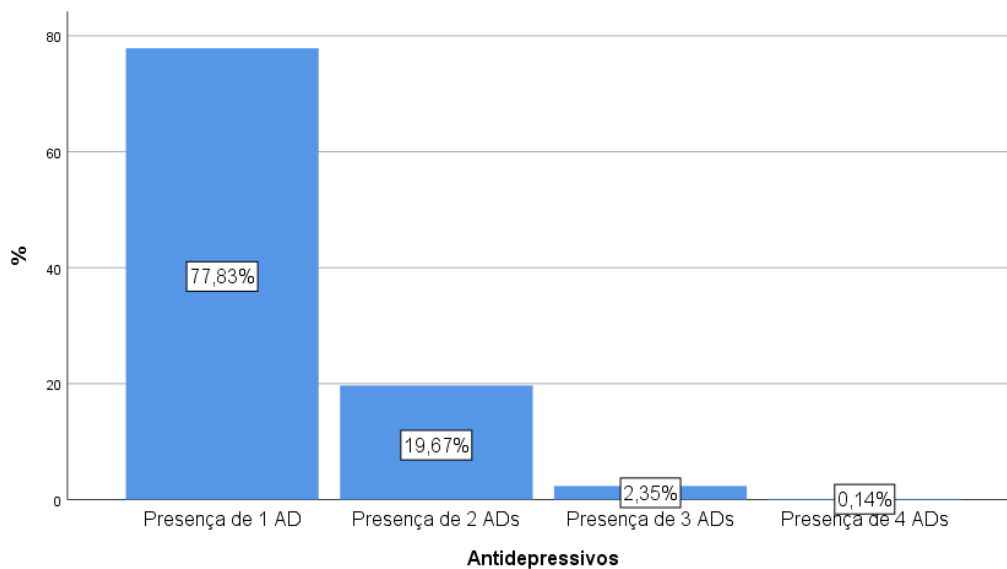


Figura 9- Percentagem de casos post-mortem com presença de ADs isoladamente ou em conjunto com outros antidepressivos.

A partir do número de casos post-mortem com a presença de ADs (N=1403), constatou-se que o Ano 4 corresponde ao maior número de casos com presença de ADs ao longo do período em estudo, tendo-se verificado no último ano uma tendência de crescimento de 49,5% em relação ao primeiro, passando de 222 casos no Ano 1 para 332 casos no Ano 5. A **Figura 10** representa o número de casos post-mortem com presença de ADs de acordo com o ano em estudo.

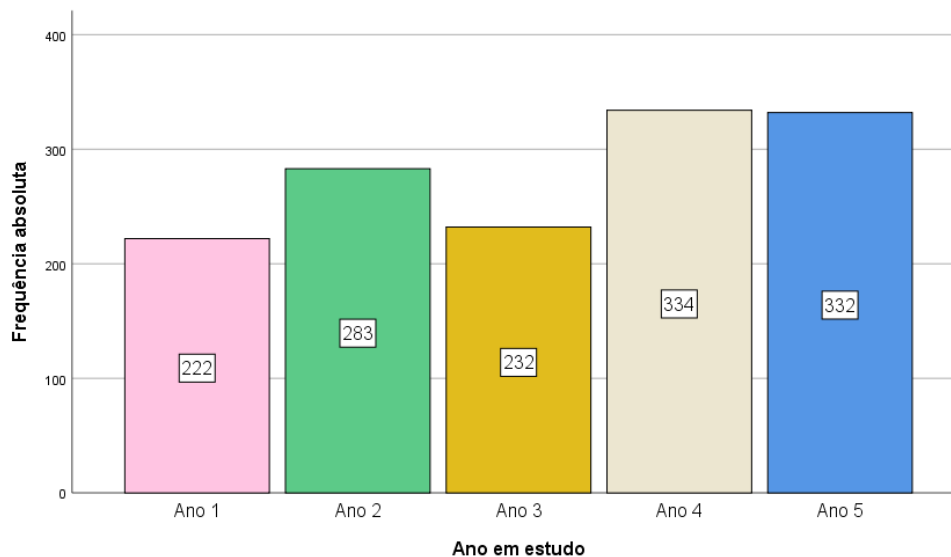


Figura 10- Número de casos post-mortem com presença de ADs de acordo com o ano em estudo.

4.1.5.2. Principais substâncias antidepressivas encontradas

Dado que cada caso post-mortem pode conter uma ou mais substâncias antidepressivas, procedeu-se assim à quantificação de 1751 antidepressivos nos 1403 casos post-mortem com presença de ADs, independentemente da etiologia médico-legal associada (**Anexo IV**). De um modo geral, os ADs mais encontrados na casuística interna do SQTf-N do INMLCF, I.P. foram a Sertralina (N=332), a Trazodona (N=311), a Mirtazapina (N=283), o Citalopram (N=197) e a Fluoxetina (N=188), isoladamente ou em conjunto com outros ADs. Em contrapartida, os detetados em menor número foram a Maprotilina (N=8), a Trimipramina (N=6), a Imipramina (N=3) e a Nortriptilina (N=2), como demonstrado na **Figura 11**.

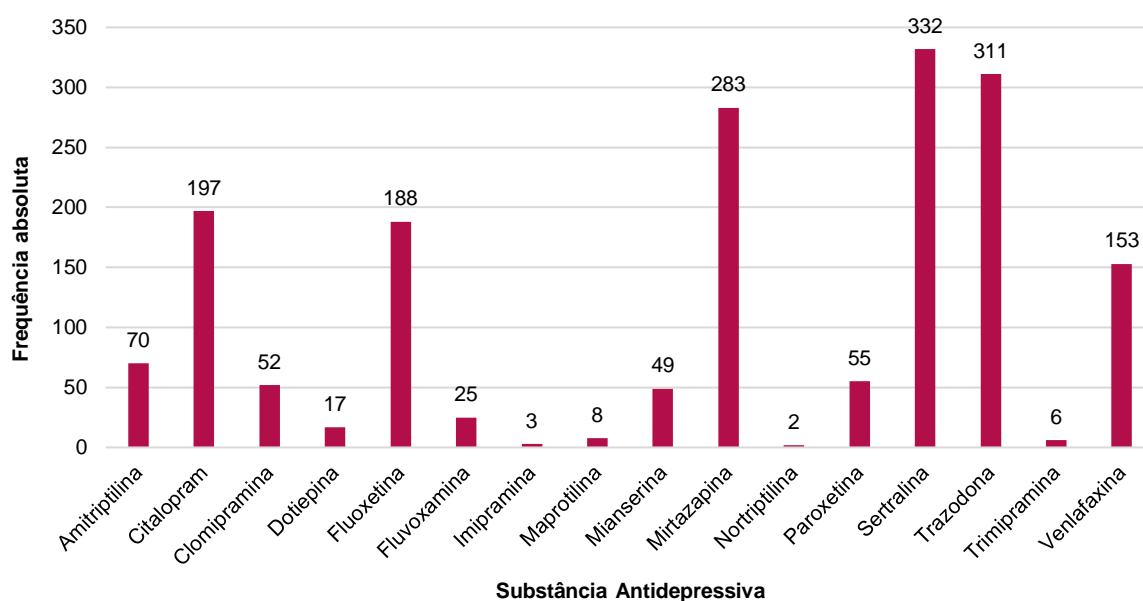


Figura 11- Número de casos positivos por substância antidepressiva nos 5 anos em análise.

4.1.5.3. Ausência ou Presença de Antidepressivos entre o grupo Suicídio e Não Suicídio

Um ponto crucial desta reflexão é questionar, desde logo, se os ADs aumentam o risco de comportamento suicidário acima do que é causado pela doença subjacente, a depressão major, ela própria a principal causa de suicídio. Neste sentido, torna-se de relevante importância delimitar esta investigação em dois grandes grupos (Suicídio e Não Suicídio [Acidente (Doméstico, de Trabalho ou de Viação), Homicídio e Morte Indeterminada/Natural ou Sem informação]), de modo a avaliar a presença ou a ausência de ADs e a associação entre os ADs e a etiologia médico-legal, com recurso ao Teste de Qui-Quadrado (X^2).

Pela análise da **Tabela 14** e da **Figura 12**, pode-se constatar que o Suicídio corresponde à etiologia médico-legal com maior representatividade de presença de ADs, sendo que 30% dos casos de Suicídio contêm ADs, face ao total de casos desta etiologia. De seguida, as etiologias com maior expressão de presença de ADs são o Acidente Doméstico (16%), Homicídio (15%), Morte Indeterminada/Sem Informação (13%) e Acidente de Viação (10%), tendo em conta o total de casos de cada etiologia. Na etiologia Acidente de Trabalho, os ADs estão presentes em 4% dos casos. Estes dados apresentam **diferenças estatisticamente significativas** ($X^2=307,640$; $GL=5$; $p<0,001$) entre os grupos, sugerindo haver associação entre os Antidepressivos e a causa de morte na população avaliada, em virtude da alta percentagem de casos de Suicídio com presença de ADs.

Tabela 14- Distribuição da casuística interna do SQTF-N com presença ou ausência de ADs relativamente à etiologia médico-legal.

NÃO SUICÍDIO						SUICÍDIO	
Etiologia médico-legal	ACD	AT	AV	HOM	IND/SI	SUIC	TOTAL
ADs Presença	72 (16,2%)	10 (4,3%)	116 (10,1%)	17 (15,5%)	762 (13,0%)	426 (30,0%)	1403 (15,2%)
Ausência	372 (83,8%)	225 (95,7%)	1027 (89,9%)	93 (84,5%)	5099 (87,0%)	994 (70,0%)	7810 (84,8%)
Total	444 (100%)	235 (100%)	1143 (100%)	110 (100%)	5861 (100%)	1420 (100%)	9213 (100%)

Teste de qui-quadrado: $X^2=307,640$; $GL=5$; $p<0,001$

ACD- Acidente Doméstico; AT- Acidente de Trabalho; AV- Acidente de Viação; HOM- Homicídio; IND/SI- Indeterminada/ Sem Informação; SUIC- Suicídio.

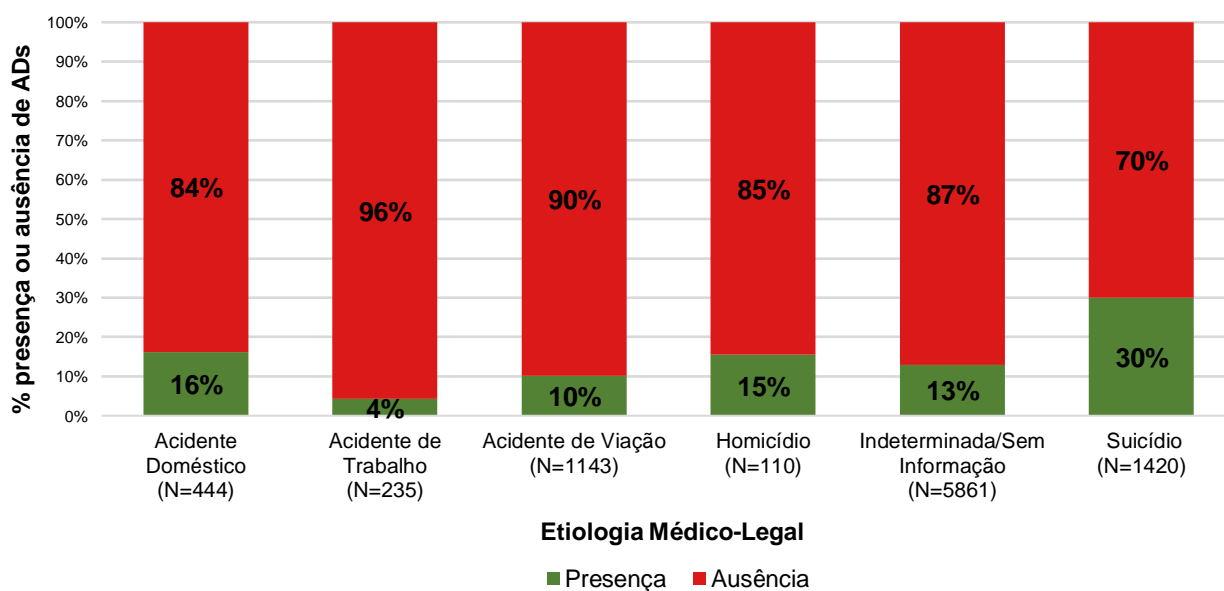


Figura 12- Percentagem da casuística interna do SQTF-N com presença e ausência de ADs de acordo com a etiologia médico-legal.

4.1.5.4. Gamas de concentração dos Antidepressivos

No presente estudo, não foi possível aplicar o teste de Qui-Quadrado para investigar a existência de uma associação entre a concentração de cada AD e a etiologia médico-legal, devido ao número insuficiente de casos esperados em alguns ADs (um dos pressupostos da aplicação do teste: frequência esperada ≥ 5). No entanto, os dados sugerem que a maioria dos ADs se encontra em concentrações consideradas terapêuticas, estando relacionadas com outras etiologias que não o Suicídio (cf. **Anexo V**).

Relativamente ao **Suicídio**, pode-se constatar que a maioria dos resultados obtidos revelam estar entre a faixa considerada terapêutica, com exceção da Clomipramina, Dotiequina, Fluvoxamina, Maprotilina e Mianserina, que apresentam maioritariamente concentrações não terapêuticas (tóxicas ou letais), embora em escasso número.

A **Tabela 15** representa a distribuição dos casos post-mortem por substância antidepressiva de acordo com os valores de referência.

Tabela 15 - Distribuição dos casos post-mortem por antidepressivo de acordo com os valores de referência.

AD	Etiologia ML	Terapêutico	Não terapêutico	Total
Amitriptilina	Suicídio	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (100,0%)
	Não Suicídio	44 (75,9%)	14 (24,1%)	58 (100,0%)
	Total	54 (77,1%)	16 (22,9%)	70 (100,0%)
Citalopram	Suicídio	42 (70,0%)	18 (30,0%)	60 (100,0%)
	Não Suicídio	86 (62,8%)	51 (37,2%)	137 (100,0%)
	Total	128 (65,0%)	69 (35,0%)	197 (100,0%)
Clomipramina	Suicídio	11 (47,8%)	12 (52,2%)	23 (100,0%)
	Não Suicídio	23 (79,3%)	6 (20,7%)	29 (100,0%)
	Total	34 (65,4%)	18 (34,6%)	52 (100,0%)
Dotiequina	Suicídio	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5 (100,0%)
	Não Suicídio	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (100,0%)
	Total	10 (58,8%)	7 (41,2%)	17 (100,0%)
Fluoxetina	Suicídio	33 (66,0%)	17 (34,0%)	50 (100,0%)
	Não Suicídio	100 (72,5%)	38 (27,5%)	138 (100,0%)
	Total	133 (70,7%)	55 (29,3%)	188 (100,0%)
Fluvoxamina	Suicídio	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (100,0%)
	Não Suicídio	9 (52,9%)	8 (47,1%)	17 (100,0%)
	Total	12 (48,0%)	13 (52,0%)	25 (100,0%)

Tabela 15 (Continuação) - Distribuição dos casos post-mortem por antidepressivo de acordo com os valores de referência.

AD	Etiologia ML	Terapêutico	Não terapêutico	Total
Imipramina	Suicídio	--	--	--
	Não Suicídio	3 (100,0%)	--	3 (100,0%)
	Total	3 (100,0%)	--	3 (100,0%)
Maprotilina	Suicídio	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
	Não Suicídio	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5 (100,0%)
	Total	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)
Mianserina	Suicídio	8 (44,4%)	10 (55,6%)	18 (100,0%)
	Não Suicídio	17 (54,8%)	14 (45,2%)	31 (100,0%)
	Total	25 (51,0%)	24 (49,0%)	49 (100,0%)
Mirtazapina	Suicídio	91 (85,0%)	16 (15,0%)	107 (100,0%)
	Não Suicídio	151 (85,8%)	25 (14,2%)	176 (100,0%)
	Total	242 (85,5%)	41 (14,5%)	283 (100,0%)
Nortriptilina	Suicídio	--	--	--
	Não Suicídio	2 (100,0%)	--	2 (100,0%)
	Total	2 (100,0%)	--	2 (100,0%)
Paroxetina	Suicídio	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100,0%)
	Não Suicídio	18 (50,0%)	18 (50,0%)	36 (100,0%)
	Total	30 (54,5%)	25 (45,5%)	55 (100,0%)
Sertralina	Suicídio	62 (72,1%)	24 (27,9%)	86 (100,0%)
	Não Suicídio	176 (71,5%)	70 (28,5%)	246 (100,0%)
	Total	238 (71,7%)	94 (28,3%)	332 (100,0%)
Trazodona	Suicídio	84 (85,7%)	14 (14,3%)	98 (100,0%)
	Não Suicídio	174 (81,7%)	39 (18,3%)	213 (100,0%)
	Total	258 (83,0%)	53 (17,0%)	311 (100,0%)
Trimipramina	Suicídio	2 (100,0%)	--	2 (100,0%)
	Não Suicídio	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4 (100,0%)
	Total	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)
Venlafaxina	Suicídio	48 (62,3%)	29 (37,7%)	77 (100,0%)
	Não Suicídio	50 (65,8%)	26 (34,2%)	76 (100,0%)
	Total	98 (64,1%)	55 (35,9%)	153 (100,0%)

4.1.5.5. Principais substâncias antidepressivas encontradas no Não Suicídio

No grupo Não Suicídio, os 3 principais ADs encontrados são a Sertralina, a Trazodona e a Mirtazapina, sendo que a maior parte destes estão relacionados com as etiologias Indeterminada/Natural/Sem Informação e Acidente (se analisarmos esta etiologia médico-legal como um todo: Doméstico, de Trabalho e de Viação). Contrariamente, os ADs mais encontrados na causa de morte Homicídio são a Fluoxetina, a Sertralina e o Citalopram (Figura 13).

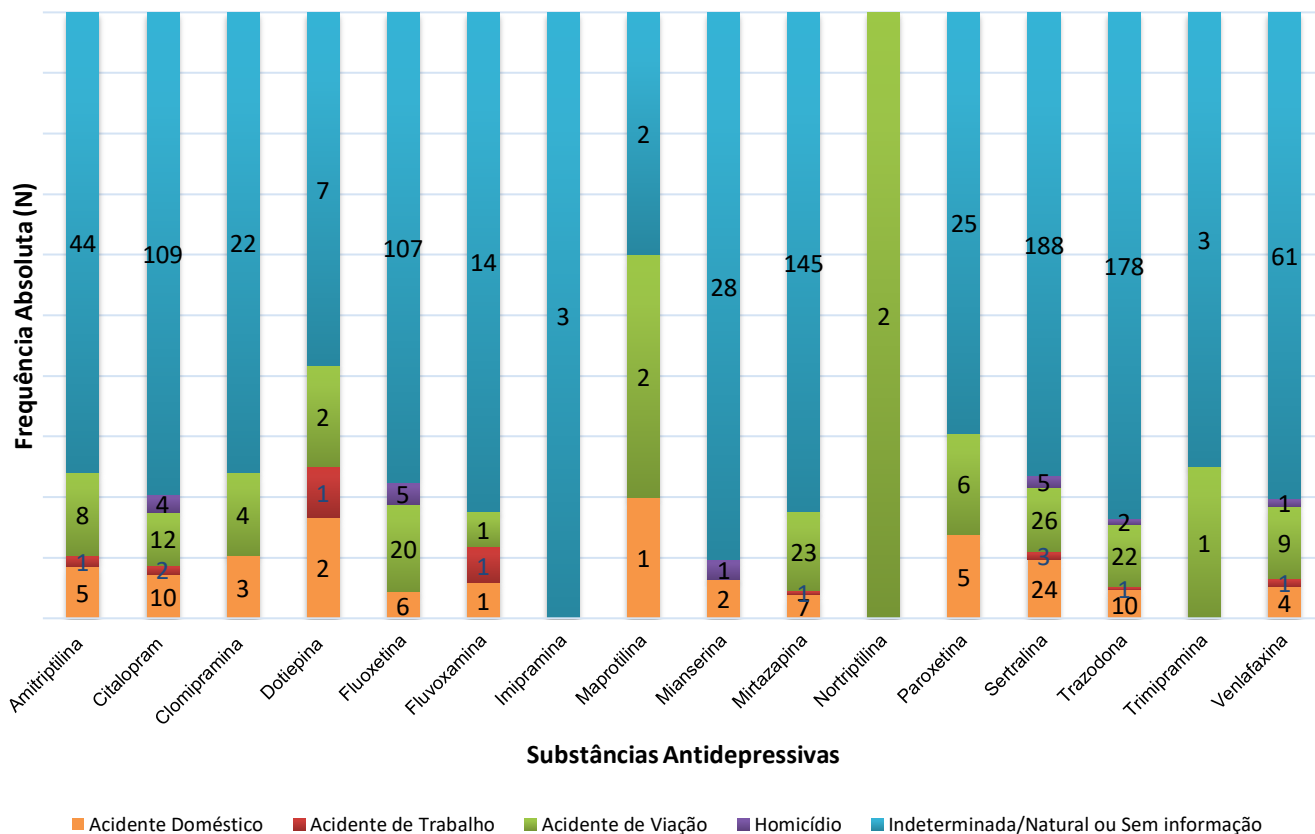


Figura 13- Distribuição da frequência de Antidepressivos por etiologia médico-legal do grupo Não Suicídio.

4.2. Suicídio

4.2.1. Ano em estudo

Dos 1420 casos post-mortem com suicídio como causa de morte e pedido de análise toxicológica, verificou-se uma diminuição destes ao longo dos cinco anos em estudo no Norte de Portugal, com exceção do último ano. De facto, constatou-se que o primeiro ano em estudo correspondeu ao maior número de casos de suicídio, tendo-se verificado uma diminuição de 12,4% dos casos de suicídio no último ano em relação ao primeiro. A **Figura 14** demonstra a distribuição do número de casos de suicídio relativamente ao ano em estudo.

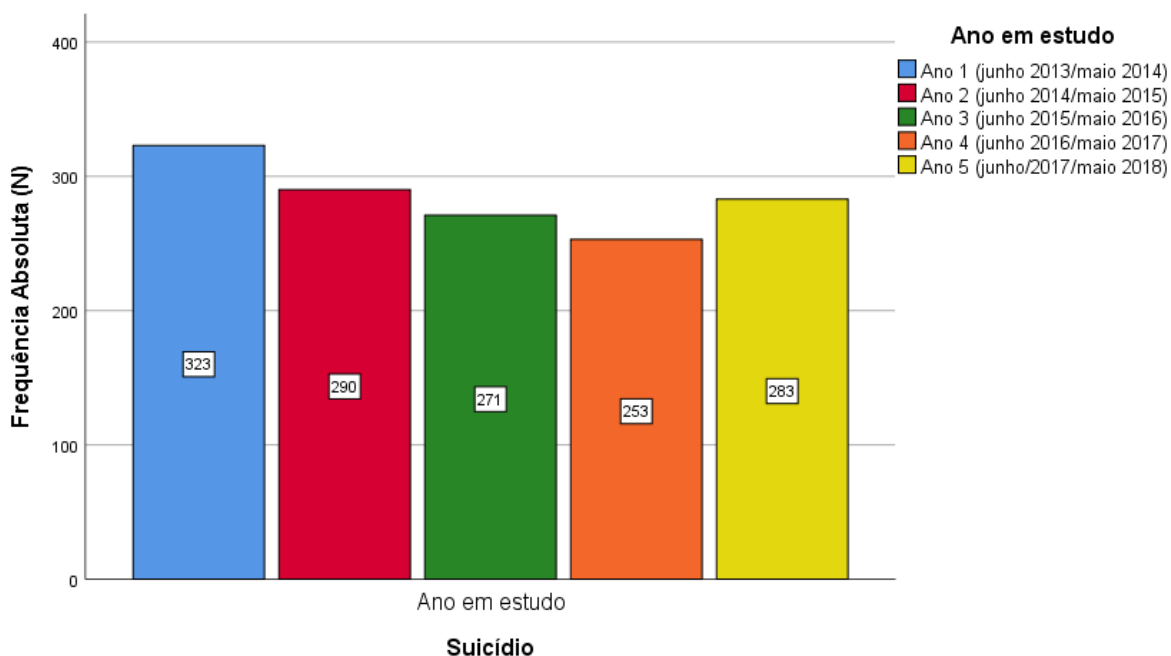


Figura 14- Distribuição do número de casos de suicídio com pedido de análises toxicológicas relativamente ao ano em estudo.

4.2.2. Género

Dos 1420 casos de suicídio analisados, 73,7% (N=1046) dos indivíduos pertencem ao sexo masculino e 24,2% (N=344) ao sexo feminino. Os restantes (N=30; 2,1%) não tinham informação quanto ao género, como demonstrado na **Figura 15**.

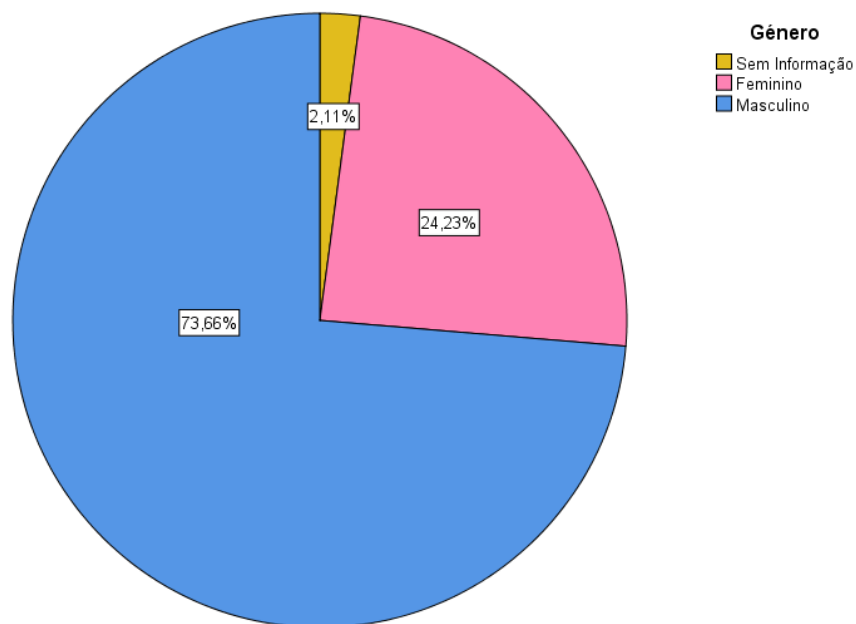


Figura 15- Distribuição dos casos de suicídio de acordo com o gênero.

4.2.3. Idade

A etiologia médico-legal Suicídio apresenta uma amplitude de idades entre os 15 anos de idade e os 93 anos, ao que corresponde uma idade média de 55,09 anos ($\bar{X}=54,00$ anos) com um desvio padrão de 16,11 ($\bar{X}=55,09 \pm 16,11$ DP). Do número total de casos post-mortem de suicídio analisados, 83 não apresentam informação relativamente à idade (**Tabela 16**). A **Figura 16** representa a distribuição do número total de casos de suicídio de acordo com a idade.

Tabela 16- Caracterização estatística relativamente à idade dos casos de suicídio.

N		Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Válido	Sem Informação					
1337	83	55,09	54,00	16,11	15	93

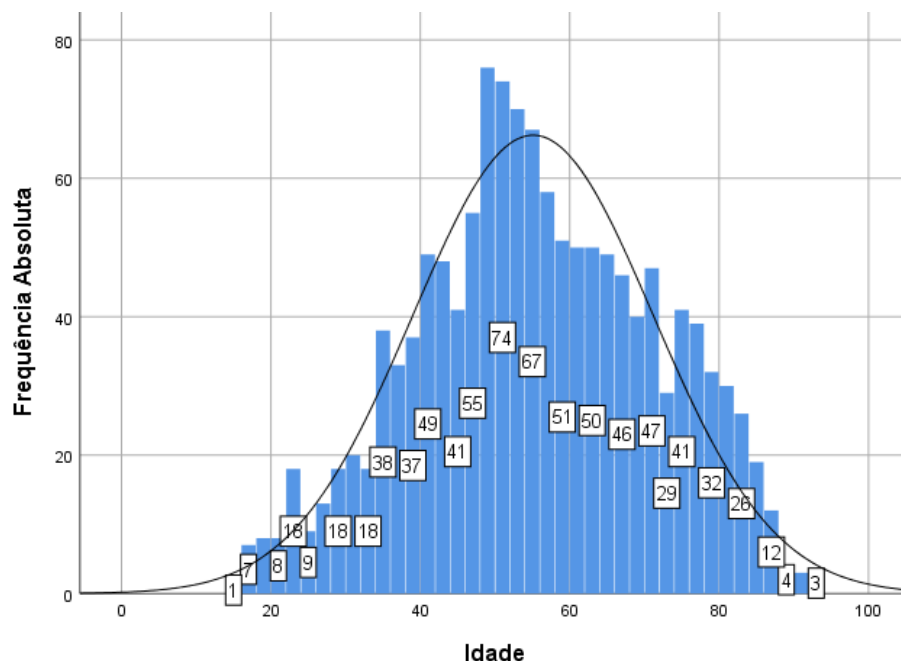


Figura 16- Distribuição do número total de casos de suicídio de acordo com a idade.

Relativamente à distribuição dos casos de suicídio por faixas etárias, verificou-se que a maioria dos indivíduos pertencia à faixa etária dos 41 aos 64 anos (N=699; 49,2%). Os restantes casos dividem-se pelas faixas dos 65 anos ou mais (N=395; 27,8%), seguindo-se a dos 25 aos 40 anos (N=197; 13,94%) e, em menor escala, as faixas etárias jovens, dos Adultos jovens (N=37; 2,6%) e das Crianças e Adolescentes (N=9; 0,6%). Note-se que 5,8% dos casos não apresentam informação em relação à idade (**Figura 17**).

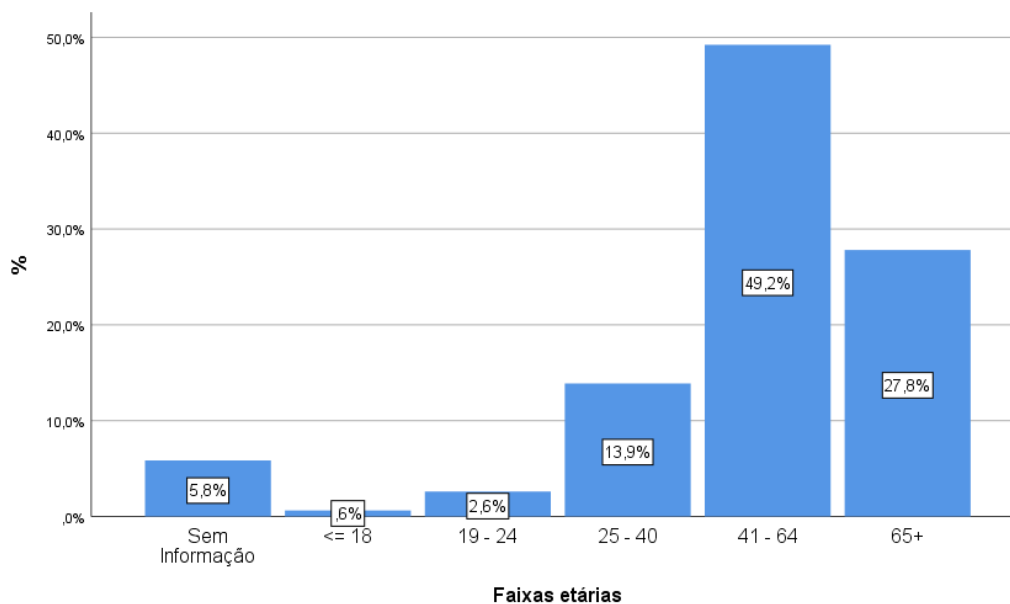


Figura 17- Distribuição do número total de casos de suicídio de acordo com a faixa etária.

4.2.4. Mecanismo de morte

De acordo com o pedido de perícia toxicológica, e considerando o ato suicida por si só, verificou-se que 47,7% do número total de suicídios (N=677) apresentam como mecanismo de morte a lesão traumática. O segundo mecanismo de morte mais encontrado é a asfixia mecânica correspondendo a 14% do número total de suicídios (N=197). Os restantes casos, apresentam um ato suicida alternativo e identificado com percentagens abaixo dos 10%. É de salientar que 8,5% dos casos de suicídio (N=120) apresentavam suspeita de intoxicação medicamentosa e 3,2% dos casos (N=45) apresentam suspeita de intoxicação não medicamentosa. Aparentemente, em 20% do número total de suicídios (N=280), não foi possível identificar o mecanismo de morte (**Figura 18**).

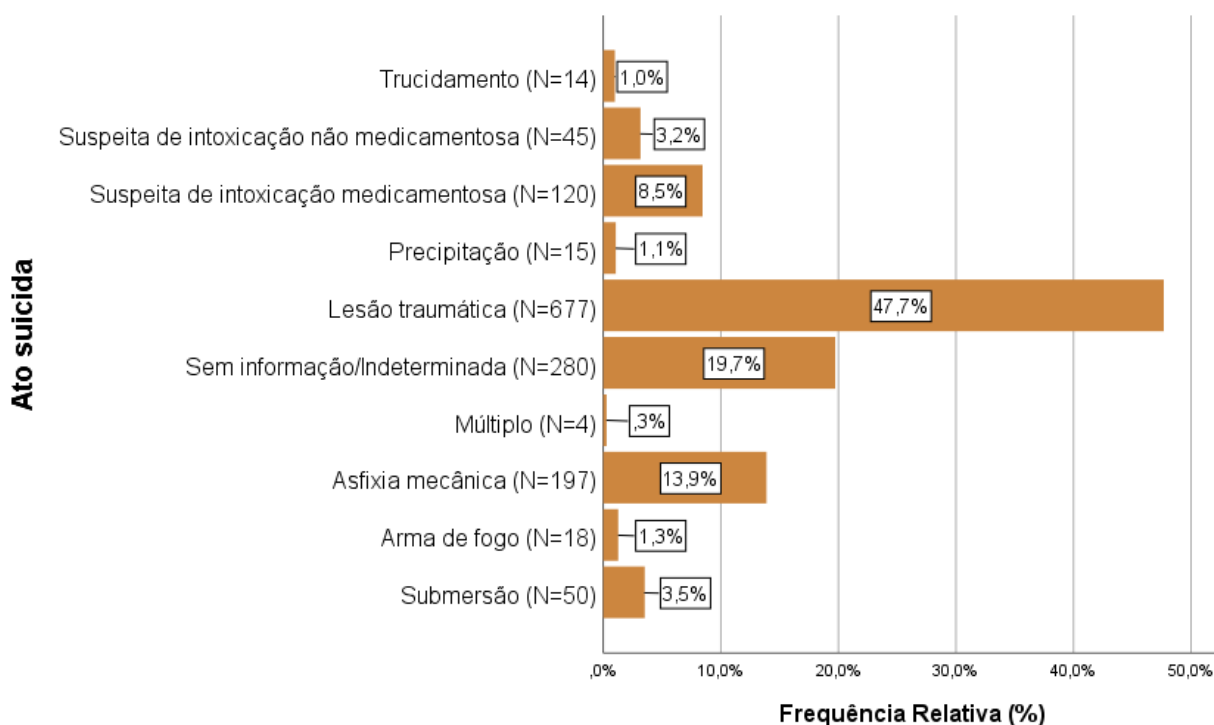


Figura 18- Distribuição do número total de suicídios em função do ato suicida.

4.2.5. Análises Toxicológicas de substâncias medicamentosas

Dos 1420 casos post-mortem de prováveis suicídios (**Tabela 17**), procedeu-se à análise toxicológica de substâncias medicamentosas em 1288 casos (90,7%) durante o período em estudo. Destes, 558 (39,3%) apresentaram resultado positivo no rastreio, na confirmação qualitativa e conseqüentemente, procedeu-se à quantificação de substâncias medicamentosas em sangue total, enquanto que 730 (51,4%) apresentaram resultado negativo em alguma destas etapas sendo, portanto, negativos para medicamentos. Nos

restantes casos, não tendo sido solicitada a análise toxicológica destas substâncias medicamentosas, a mesma não foi efetuada (**Anexo VI**). Importa salientar que durante o período em estudo, verificou-se uma evolução positiva da percentagem de casos de suicídio nos quais o perito médico-legal solicitou a determinação de medicamentos, de 85% em 2013/2014 para 92% em 2017/2018, demonstrando deste modo uma crescente sensibilidade com esta temática.

Tabela 17- Rastreo e confirmação qualitativa/quantificação de substâncias medicamentosas nos casos de suicídio.

Substâncias medicamentosas	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Não pesquisado	132	9,3
Positivo	558	39,3
Negativo	730	51,4
Total	1420	100,0

4.2.5.1. Ausência ou Presença de Antidepressivos em Suicídio

Do número total de casos de suicídio com resultado positivo para substâncias medicamentosas, 426 casos (76,3%) reportam a presença de ADs, de forma isolada (N=301; ≈71%) ou em conjunto com outros ADs (N=125; ≈29%) [**Tabela 18**]. Os restantes casos de suicídio (N=132; 23,7%) reportam ausência destas substâncias. A **Figura 19** representa a percentagem de casos de suicídio com presença de ADs, isoladamente ou em conjunto com outros ADs (2, 3 ou 4 ADs).

Tabela 18- Ausência ou Presença de ADs nos casos post-mortem de suicídio.

Ausência ou Presença de ADs	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)	Presença de ADs (%)
Ausência de ADs	132	23,7	---
Presença de 1 AD	301	53,9	70,7
Presença de 2 ADs	109	19,5	29,3
Presença de 3 ADs	15	2,7	
Presença de 4 ADs	1	0,2	
Total	558	100,0	100,0

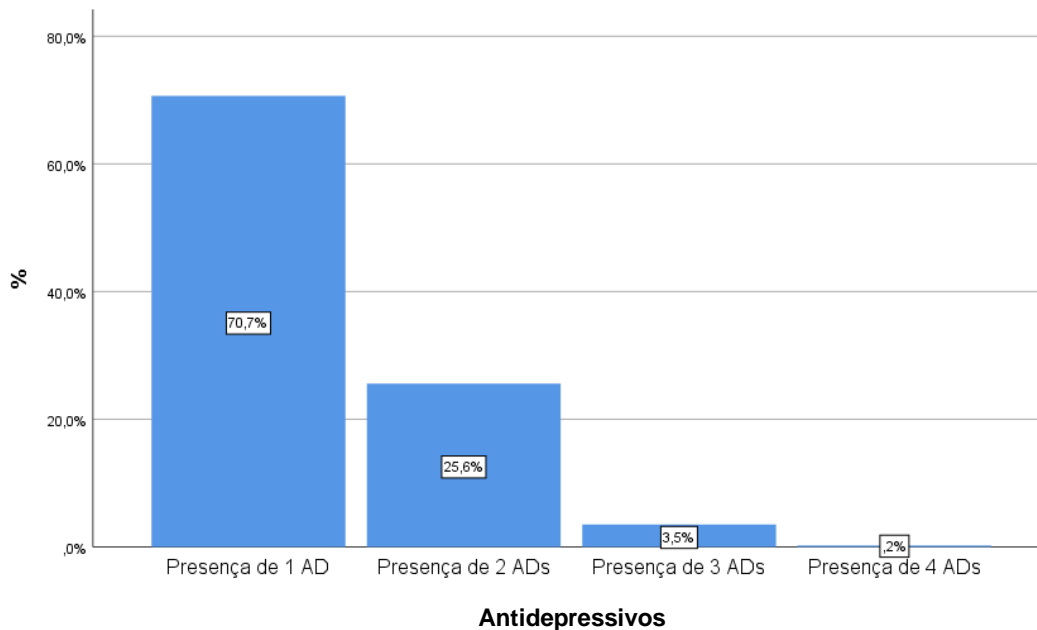


Figura 19- Percentagem de casos de suicídio com presença de ADs isoladamente ou em conjunto com outros ADs.

A partir do número de casos de suicídio com a presença de ADs (N=426), verificou-se que o Ano 4 corresponde à maior frequência de casos ao longo do período em estudo, tendo-se constatado no último ano um crescimento de $\approx 6\%$ em relação ao primeiro, passando de 85 casos com presença de ADs no Ano 1 para 90 casos no Ano 5. A **Figura 20** representa a distribuição do número de casos de suicídio com presença de ADs em relação ao ano em estudo.

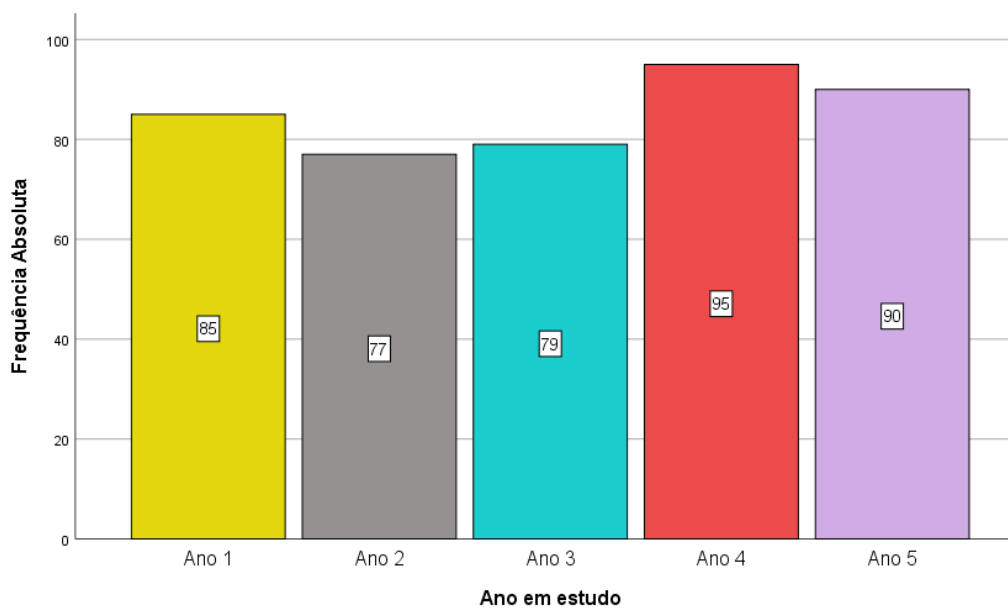


Figura 20- Distribuição do número de casos de suicídio com presença de ADs em relação ao ano em estudo.

4.2.5.1.1. Associação entre os Antidepressivos e o Suicídio

A distribuição da amostra por Antidepressivos e etiologia médico-legal Suicídio apresenta-se na **Tabela 19**, verificando-se que existe **uma associação estatisticamente significativa** entre a presença de ADs e o suicídio ($X^2=283,745$; $GL=1$; $p<0,001$), sendo que o suicídio (15,4%) é duas vezes mais frequente nos consumidores de ADs (30,4%). A **Figura 21** demonstra a distribuição da frequência de casos de suicídio com ausência ou presença de ADs.

Tabela 19- Distribuição da frequência de Antidepressivos por etiologia Suicídio.

		Suicídio		Total
		Sim	Não	
ADs	Presença	426 (30,4%)	977 (69,6%)	1403 (100%)
	Ausência	994 (12,7%)	6816 (87,3%)	7810 (100%)
Total		1420 (15,4%)	7793 (84,6%)	9213 (100%)

Teste de qui-quadrado: $X^2=283,745$; $GL=1$; $p<0,001$

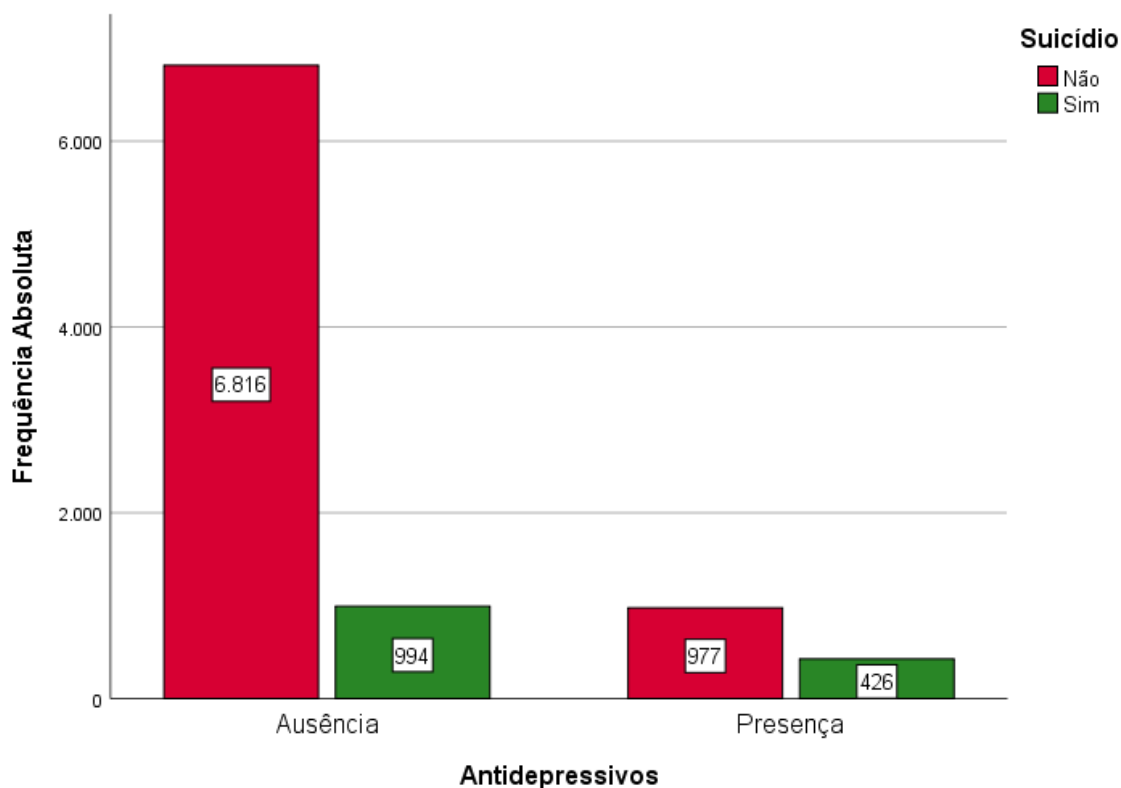


Figura 21- Distribuição da frequência de casos de suicídio com ausência ou presença de ADs.

4.2.5.1.2. Associação entre os Antidepressivos e o Gênero em casos de Suicídio

Em relação ao gênero em casos de suicídio (**Tabela 20**), verificou-se uma **associação estatisticamente significativa** entre os Antidepressivos e o Gênero ($X^2=100,189$; $p<0,001$), sendo que o sexo feminino é o que apresenta maior frequência de casos com presença de ADs (N=177; 51,5%). Em contrapartida, apenas 22,9% do total de indivíduos do sexo masculino apresentam ADs (N=240). Neste sentido, a presença de ADs é 2,25 vezes mais frequente no sexo feminino do que no sexo masculino. É de salientar que uma pequena percentagem dos casos de suicídio (N=30) não apresentam informação quanto ao gênero, sendo que, destes, 9 apresentam ADs. A **Figura 22** demonstra a percentagem de casos de suicídio com presença ou ausência de ADs de acordo com o gênero.

Tabela 20- Distribuição da frequência de Antidepressivos em função do gênero em casos de suicídio.

		Gênero		
		Feminino	Masculino	Total
ADs	Presença	177 (51,5%)	240 (22,9%)	417 (30%)
	Ausência	167 (48,5%)	806 (77,1%)	973 (70%)
Total		344 (100%)	1046 (100%)	1390 (100%)

Teste de qui-quadrado: $X^2=100,189$; GL=1; $p<0,001$

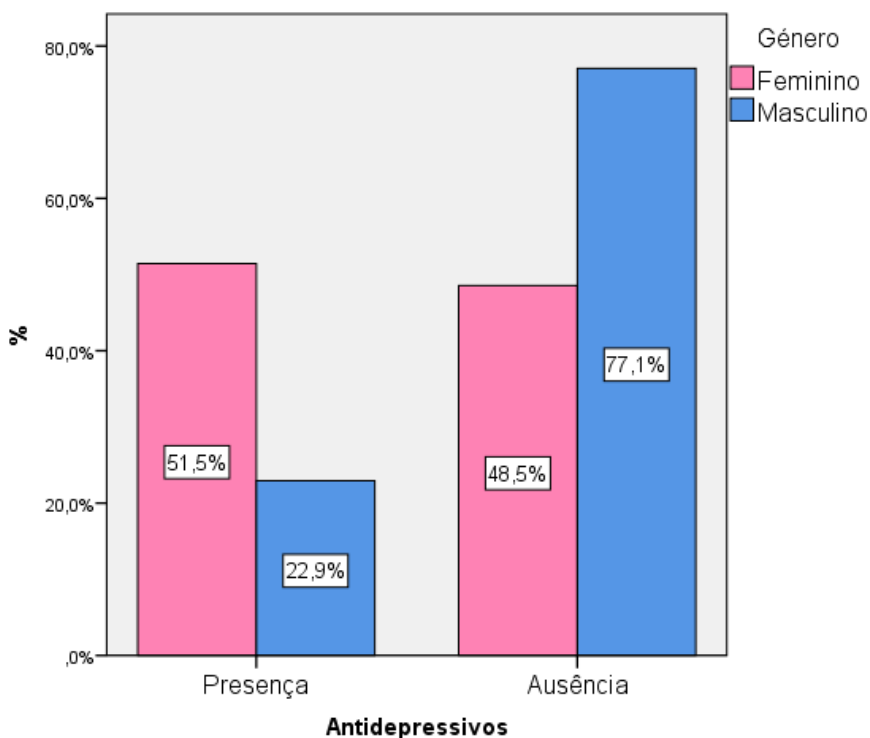


Figura 22- Percentagem de casos de suicídio com presença ou ausência de ADs de acordo com o gênero.

4.2.5.1.3. Associação entre os Antidepressivos e a Faixa etária em casos de Suicídio

Quanto à idade dos casos de suicídio com presença de ADs, estas apresentam amplitudes entre os 16 e 93 anos de idade, ao que corresponde uma idade média de 57 anos ($\bar{X}=56,94 \pm 14,64$ DP), sendo em média mais elevada no sexo masculino do que no feminino não sendo esta diferença significativa estatisticamente (**Tabela 21**).

Tabela 21- Distribuição da frequência dos casos de suicídio com presença de ADs por idade e género.

Idade		N	Min	Máx	Média	DP	Mediana
Género	Masculino	240	19	91	57,74	14,73	57,00
	Feminino	177	16	93	55,47	14,05	53,00
Total		417	16	93	56,94	14,64	56,00

A maioria dos casos de suicídio com presença de ADs pertencem à faixa etária dos 65 ou mais anos (33,7%), seguindo-se a faixa etária dos 41-64 anos (30,8%), a dos 0 aos 18 anos (22,2%) e a dos 25-40 anos (21,3%). A faixa etária dos Adultos Jovens (19 aos 24 anos) corresponde à minoria dos casos, apresentando uma frequência relativa de 10,8% (**Tabela 22** e **Figura 23**). Os restantes casos (N=30) não apresentam informação em relação à idade. A associação entre as variáveis apresenta **significado estatístico** ($X^2=16,570$; GL=4; $p=0,002$).

Tabela 22- Distribuição da frequência de Antidepressivos em função da faixa etária em casos de suicídio.

		Faixa etária					
		≤18	19-24	25-40	41-64	65 ou mais anos	Total
ADs	Presença	2 (22,2%)	4 (10,8%)	42 (21,3%)	215 (30,8%)	133 (33,7%)	396 (29,6%)
	Ausência	7 (77,8%)	33 (89,2%)	155 (78,7%)	484 (69,2%)	262 (66,3%)	941 (70,4%)
	Total	9 (100,0%)	37 (100,0%)	197 (100,0%)	699 (100,0%)	395 (100,0%)	1337 (100%)
Teste de qui-quadrado: $X^2=16,570$; GL=4; $p=0,002$							

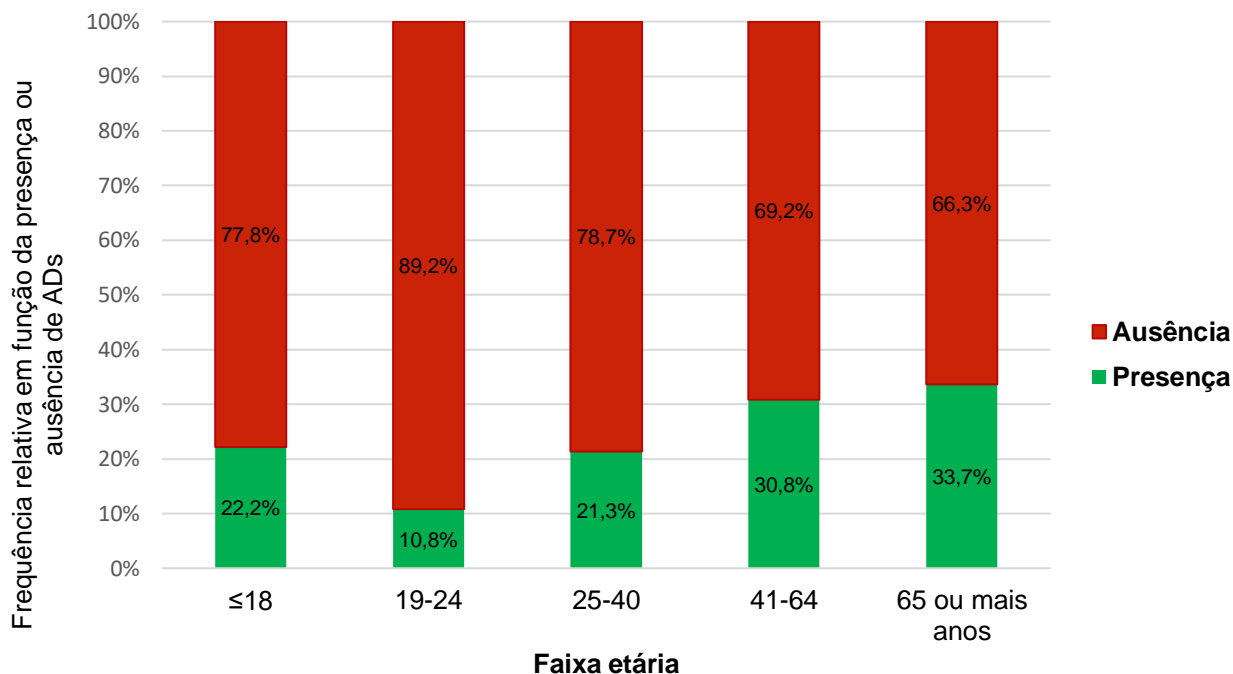


Figura 23- Percentagem de casos de suicídio com presença ou ausência de ADs de acordo com a faixa etária.

4.2.5.1.4. Principais Antidepressivos encontrados no Suicídio

Dado que em cada caso post-mortem de Suicídio podem ser encontrados um ou mais ADs, procedeu-se assim à quantificação de 568 substâncias antidepressivas nos 426 casos de suicídio com presença de ADs. Durante o período de tempo em análise, os cinco principais ADs encontrados na etiologia Suicídio foram a Mirtazapina (N=107), a Trazodona (N=98), a Sertralina (N=86), a Venlafaxina (N=77) e o Citalopram (N=60), representando 75% do total de casos positivos em Suicídio. Por outro lado, os menos detetados foram a Fluvoxamina (N=8), a Dotiepina (N=5), a Maprotilina (N=3) e a Trimipramina (N=2). Note-se que não foram encontrados quaisquer casos de suicídio com presença de Imipramina e Nortriptilina (**Tabela 23**).

Relativamente às cinco substâncias que representam 75% da prevalência de positivos em Suicídio, verificou-se que a proporção de casos de suicídio positivos para Venlafaxina (50%) foi maior do que a proporção de casos de suicídio positivos para outros antidepressivos (Mirtazapina 38%, Trazodona 32%, Citalopram 31% e Sertralina 26%) [**Tabela 23**].

Tabela 23- Distribuição da frequência de casos de suicídio por Antidepressivos e a respetiva proporção em suicídio.

Antidepressivo	+	% em suicídio
Amitriptilina	12	17%
Citalopram	60	31%
Clomipramina	23	44%
Dotiepina	5	29%
Fluoxetina	50	27%
Fluoxamina	8	32%
Imipramina	0	-
Maprotilina	3	38%
Mianserina	18	37%
Mirtazapina	107	38%
Nortriptilina	0	-
Paroxetina	19	35%
Sertralina	86	26%
Trazodona	98	32%
Trimipramina	2	33%
Venlafaxina	77	50%

Pela análise da **Tabela 24**, verificou-se que a idade média de todos os casos de suicídio em geral foi de 55,09 anos enquanto que, os casos de suicídio com ADs positivos foi de 56,94 anos, sendo as diferenças encontradas estatisticamente significativas. Verificou-se que a idade média dos casos positivos para Mirtazapina e Sertralina foram significativamente maiores do que a idade média dos casos positivos para os outros 3 antidepressivos (Teste de Student, IC 95%). Adicionalmente, a idade média dos suicídios em geral (55 anos) foi, aproximadamente, 4 e 6 anos menor do que os casos de suicídio com Mirtazapina (59 anos) e Sertralina (61 anos), respetivamente (cf. **Anexo VII**).

Tabela 24- Diferenças de idade entre os casos de suicídio em geral versus os positivos para os cinco principais antidepressivos detetados na casuística interna do SQTf-N do INMLCF, I.P.

Idade	Média	IC 95%	p
Suicídio em geral (N=1337)	55,09]54,22; 55,95[
Suicídio com ADs (N= 396)	56,94]55,50; 58,39[p<0,05
Suicídio + Citalopram (N= 55)	56,91]52,62; 61,20[p>0,05
Suicídio + Mirtazapina (N= 96)	59,42]56,92; 61,92[p<0,05
Suicídio + Sertralina (N= 78)	60,59]57,14; 64,04[p<0,05
Suicídio + Trazodona (N=95)	55,76]52,92; 58,59[p>0,05
Suicídio + Venlafaxina (N= 72)	53,54]50,47; 56,61[p>0,05

Quanto à distribuição da frequência dos cinco ADs mais encontrados em função do género no suicídio, verificou-se, na sua maioria, uma maior prevalência destas substâncias no sexo masculino, com exceção da Venlafaxina, onde se verificou o oposto (**Figura 24**).

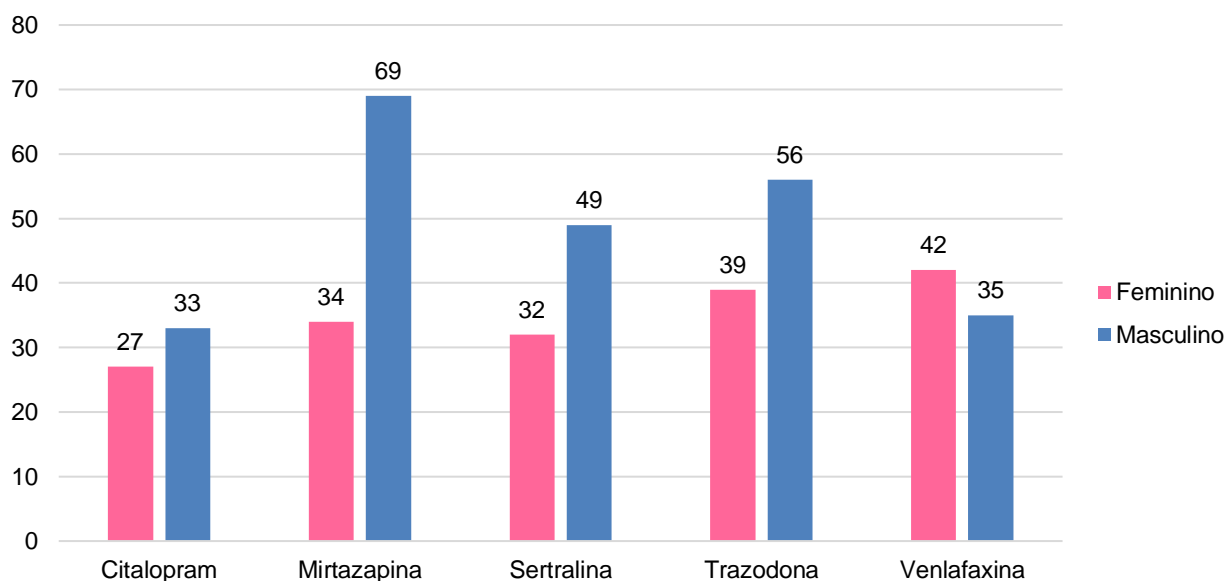


Figura 24- Distribuição da frequência dos 5 ADs mais encontrados em função do género no suicídio.

Quanto à distribuição da frequência destas cinco substâncias em função da faixa etária, constatou-se que foram observados escassos casos de suicídio associados a estes ADs em indivíduos com idade <25 anos (1%). Porém, verificou-se uma evidente prevalência destas substâncias em indivíduos com idade ≥ a 25 anos (99%) [**Figura 25**].

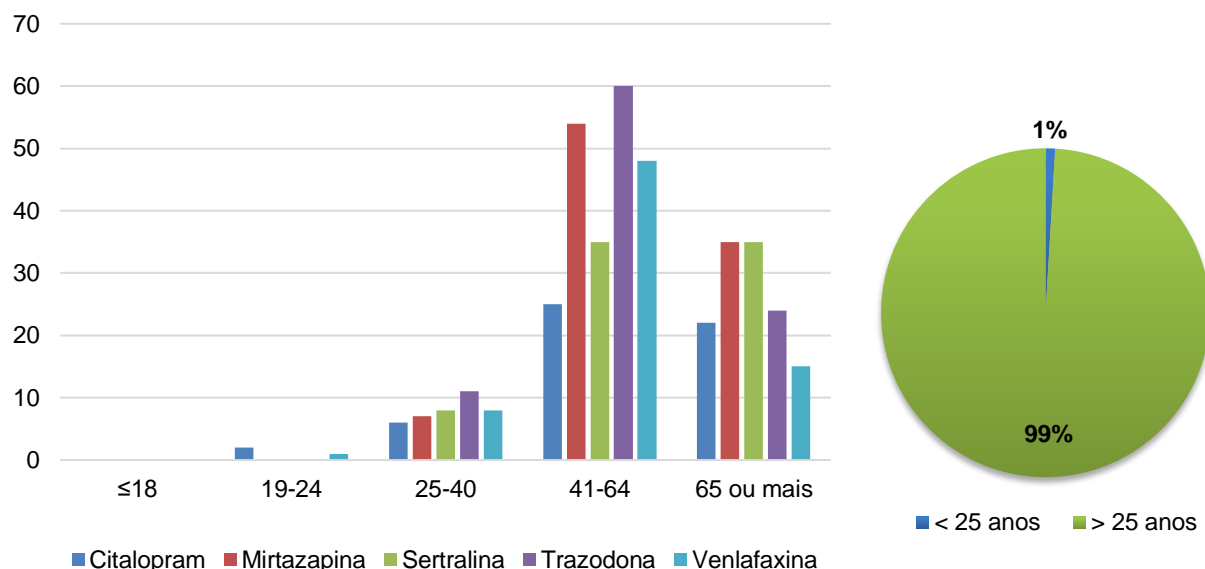


Figura 25- Distribuição da frequência dos 5 ADs mais encontrados de acordo com a faixa etária no suicídio.

Quanto à população jovem, verificou-se, efetivamente, que não foi encontrado nenhum dos cinco ADs mais detetados em suicídio na faixa etária das crianças e adolescentes (≤ 18 anos de idade), sendo apenas detetado Fluoxetina, em concentrações terapêuticas. Na faixa etária dos Adultos Jovens, o AD mais detetado foi o Citalopram, em concentrações letais, a Mianserina e a Venlafaxina, em concentrações terapêuticas, e a Fluoxetina, em concentrações tóxicas (cf. **Anexo VIII**).

Quanto à população não jovem, na faixa etária dos 25 aos 40 anos constatou-se que, a maioria dos ADs encontrados estavam presentes em concentrações terapêuticas, sendo o AD mais detetado a Trazodona (apenas em concentrações terapêuticas), seguindo-se a Sertralina e a Venlafaxina, tanto em concentrações terapêuticas como não terapêuticas (tóxicas e letais). Na faixa etária dos 41 aos 64 anos verificou-se também que a maioria dos ADs detetados, encontravam-se em concentrações terapêuticas. Porém, o AD mais detetado foi a Trazodona, seguindo-se a Mirtazapina e a Venlafaxina, tanto em concentrações terapêuticas como não terapêuticas. Adicionalmente, a maior parte dos casos positivos para Paroxetina e Dotiepinina encontravam-se nesta faixa etária, bem como, os únicos casos positivos de Maprotilina, em concentrações letais (cf. **Anexo VIII**). Na faixa etária dos idosos (≥ 65 anos), os ADs mais detetados foram a Mirtazapina e Sertralina, desde concentrações terapêuticas a não terapêuticas, seguindo-se a Trazodona, com concentrações terapêuticas e o Citalopram, tanto em concentrações terapêuticas como tóxicas (cf. **Anexo VIII**).

Com foco nos casos de suspeita de intoxicação não medicamentosa, as gamas de ocorrência de suicídio sob o efeito dos cinco ADs mais detetados (valores de concentração classificados em termos de níveis terapêuticos ou tóxicos em sangue total) foram as seguintes: Citalopram [70%, 98%], Mirtazapina [85%,94%], Sertralina [72%,95%], Trazodona [86%,97%] e Venlafaxina [62%,95%] (**Figura 26**).

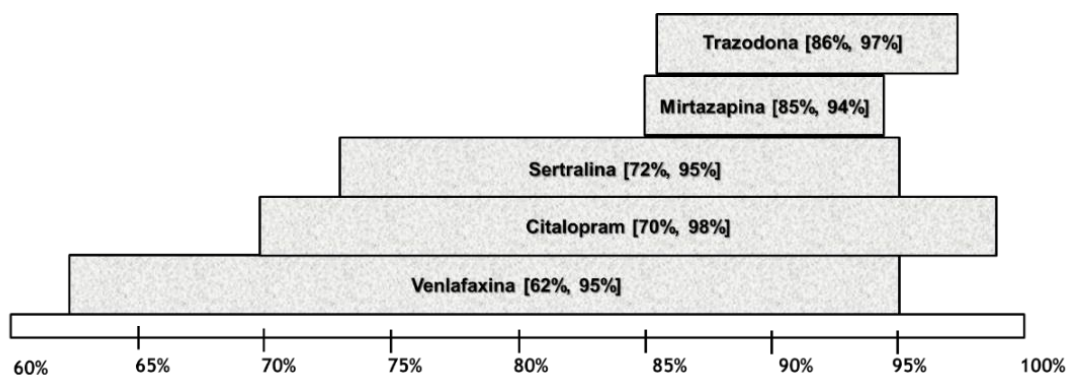


Figura 26- Gamas de ocorrência de suicídios sob o efeito dos 5 principais antidepressivos.

4.2.5.2. Mecanismo de morte em caso de suicídio com presença de ADs

Notoriamente, e considerando o ato suicida por si só, apenas 11,3% (N=48) do número total de suicídios com presença de ADs relataram suspeita de intoxicação medicamentosa. Por sua vez, todos os outros casos apresentaram um ato suicida alternativo e identificado (**Figura 27**). Dos 48 casos post-mortem de suspeita de intoxicação com presença de ADs, 75% apresentaram apenas 1 AD, enquanto que os restantes apresentaram 2 ou mais ADs (**Figura 28**).

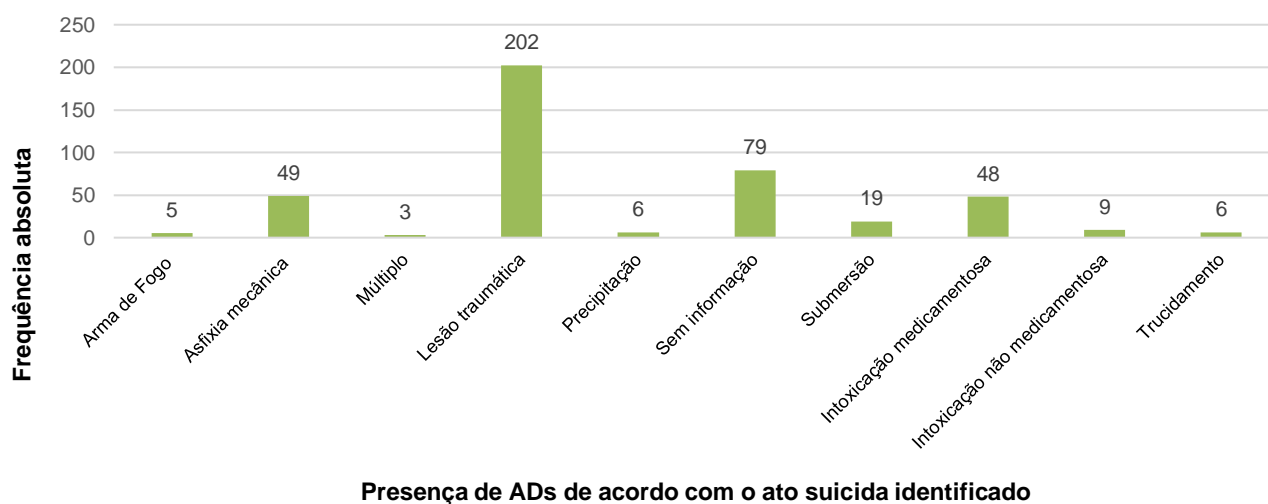


Figura 27- Distribuição da frequência da presença de ADs em casos de suicídio de acordo com o ato suicida identificado.

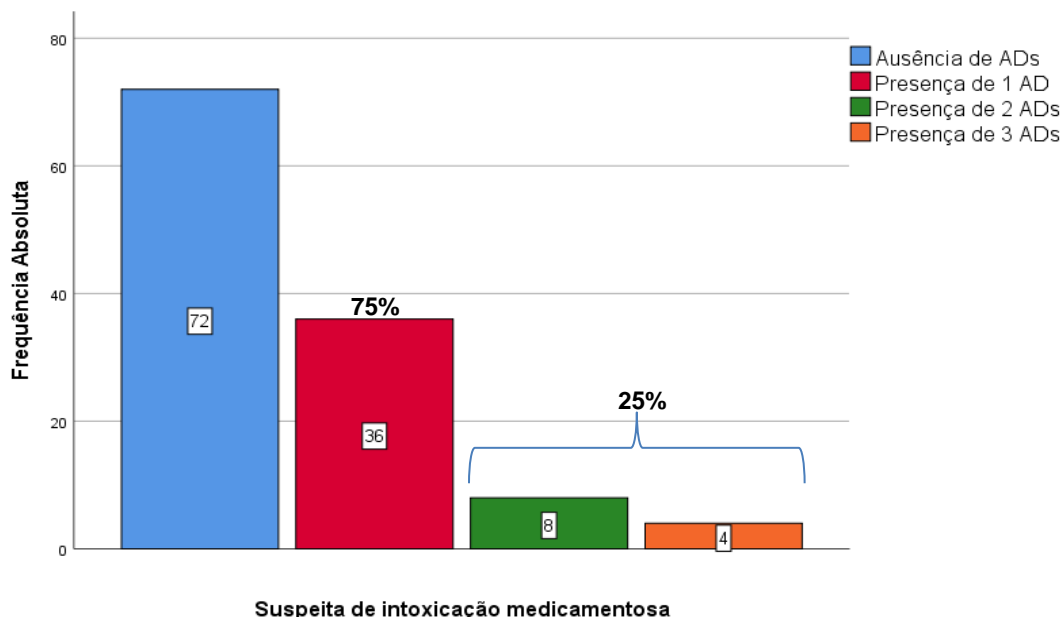


Figura 28- Distribuição dos casos de suicídio com suspeita de intoxicação medicamentosa de acordo com a ausência ou a presença de ADs.

4.2.5.2.1. Suspeita de intoxicação medicamentosa

Relativamente à distribuição dos casos de suicídio com suspeita de intoxicação medicamentosa com ausência ou presença de ADs em função do género, constatou-se que o género masculino foi o que apresentou maior frequência de casos com suspeita de intoxicação medicamentosa. Porém, a presença de ADs é 1,67 vezes mais frequente no género feminino comparativamente com o masculino (**Figura 29**). A associação entre as variáveis tem **significado estatístico** ($X^2=17,827$; $GL=1$; $p<0,001$), como demonstrado na **Tabela 25**.

Tabela 25- Distribuição dos casos de suspeita de intoxicação medicamentosa com presença ou ausência de ADs de acordo com o género.

		Género		Total
		Feminino	Masculino	
ADs	Presença	26 (68,4%)	21 (27,3%)	47 (40,9%)
	Ausência	12 (31,6%)	56 (72,7%)	68 (59,1%)
Total		38 (100%)	77 (100%)	115 (100%)

Teste de qui-quadrado: $X^2=17,827$; $GL=1$; $p<0,001$

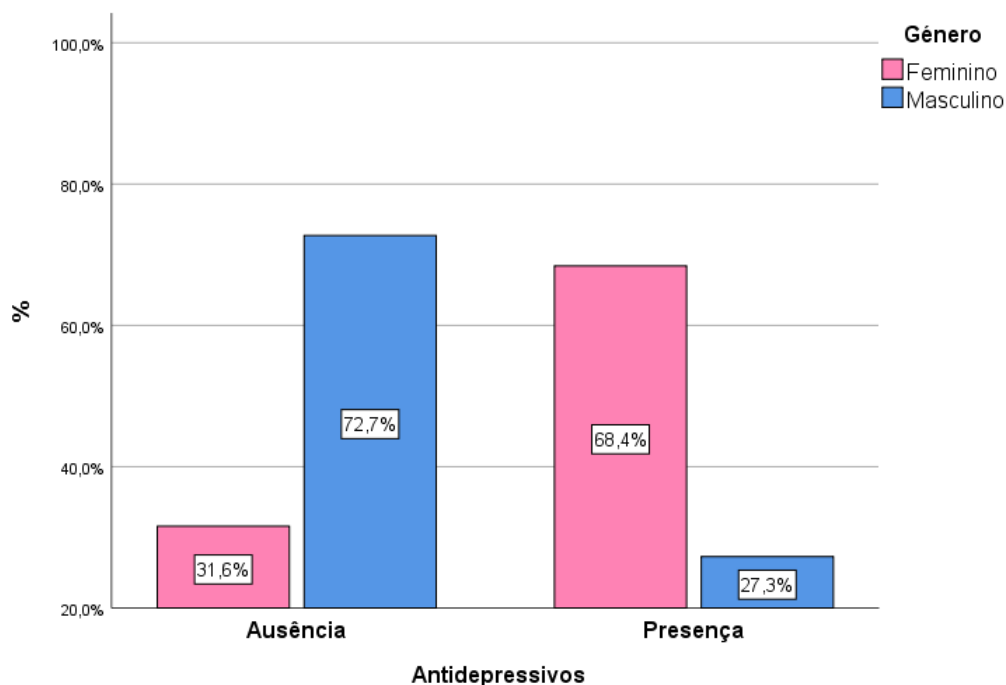


Figura 29- Percentagem dos casos de suspeita de intoxicação medicamentosa com ausência ou presença de ADs de acordo com o gênero.

Quanto à distribuição dos casos de suicídio com suspeita de intoxicação medicamentosa com ausência ou presença de ADs em função da faixa etária (**Tabela 26**), verificou-se que a presença de ADs tem maior prevalência nas faixas etárias com idade igual ou superior a 25 anos. Ao longo dos cinco anos em estudo, observou-se apenas um caso de suicídio com suspeita de intoxicação medicamentosa na faixa etária dos indivíduos com <25 anos de idade.

Apesar da não aplicabilidade do teste de Qui-Quadrado para investigar se existe associação entre as variáveis em estudo (devido a não se respeitar um dos pressupostos, nomeadamente a frequência esperada ≥ 5), os dados disponíveis sugerem uma distribuição desigual da suspeita de intoxicação medicamentosa pelas diversas faixas etárias (cf. **Anexo IX**).

Tabela 26- Distribuição da frequência de Antidepressivos em casos de suspeita de intoxicação medicamentosa de acordo com a faixa etária.

		Faixa etária					Total
		≤18	19-24	25-40	41-64	65 ou mais anos	
ADs	Presença	1 (100%)	0 (0,0%)	7 (30,4%)	24 (40,7%)	13 (44,8%)	45 (39,5%)
	Ausência	0 (0,0%)	2 (100%)	16 (69,6%)	35 (59,3%)	16 (55,2%)	69 (60,5%)
Total		1 (100%)	2 (100%)	23 (100%)	59 (100%)	29 (100%)	114 (100%)

4.2.5.2.2. Suspeita de intoxicação vs outros atos suicidas alternativos

A maioria dos ADs identificados e quantificados nesta etiologia encontram-se em concentrações consideradas terapêuticas (N=409; 72%), com algumas exceções. Neste contexto, as menores percentagens de níveis considerados terapêuticos correspondem à suspeita de intoxicação. Em contrapartida, a grande maioria destes casos em concentrações consideradas terapêuticas estão associados a outros atos suicidas alternativos. A **Tabela 27** representa a distribuição dos atos suicidas por substância antidepressiva e de acordo com os valores de referência (cf. **Anexo X**), tendo em conta os valores estipulados no **Anexo II**.

Pela análise da **Tabela 27**, confirma-se que uma minoria dos ADs em casos de suicídio encontra-se em concentrações consideradas tóxicas (N=159; 28%), correspondendo a generalidade destes casos a outro ato suicida que não a intoxicação medicamentosa.

Importa ressaltar que na suspeita de intoxicação medicamentosa, o AD predominante em níveis terapêuticos foi a Mirtazapina, embora a Venlafaxina fosse o AD predominante em níveis tóxicos. De igual modo, também se constatou que estes ADs foram predominantes em outros atos suicidas alternativos.

No Capítulo da Discussão, esta temática será desenvolvida com maior detalhe.

Tabela 27- Distribuição dos atos suicidas por substância antidepressiva e de acordo com os valores de referência.

Antidepressivo	+	Níveis Terapêuticos (72%)				Níveis Tóxicos (28%)			
		Suspeita de intoxicação medicamentosa	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	Outro ato suicida alternativo	%	Suspeita de intoxicação medicamentosa	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	Outro ato suicida alternativo	%
Amitriptilina	12	1 (10%)	0 (0%)	9 (90%)	83%	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	17%
Citalopram	60	1 (2%)	1 (2%)	40 (96%)	70%	4 (22%)	2 (11%)	12 (67%)	30%
Clomipramina	23	1 (9%)	0 (0%)	10 (91%)	48%	5 (42%)	0 (0%)	7 (58%)	52%
Dotiepina	5	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	40%	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	60%
Fluoxetina	50	4 (12%)	1 (3%)	28 (85%)	66%	2 (12%)	0 (0%)	15 (88%)	34%
Fluvoxamina	8	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	38%	1 (20%)	0 (0%)	4 (80%)	62%
Imipramina	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Maprotilina	3	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	33%	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	67%
Mianserina	18	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	44%	3 (30%)	0 (0%)	7 (70%)	56%
Mirtazapina	107	7 (8%)	1 (1%)	83 (91%)	85%	4 (25%)	0 (0%)	12 (75%)	15%
Nortriptilina	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Paroxetina	19	1 (8%)	1 (8%)	10 (94%)	63%	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	37%
Sertralina	86	4 (7%)	2 (3%)	56 (90%)	72%	3 (12%)	0 (0%)	21 (88%)	28%
Trazodona	98	3 (4%)	2 (3%)	79 (94%)	86%	4 (29%)	0 (0%)	10 (71%)	14%
Trimipramina	2	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	100%	-	-	-	-
Venlafaxina	77	4 (8%)	2 (4%)	42 (88%)	62%	7 (24%)	0 (0%)	22 (76%)	38%
Total	568	27 (7%)	10 (2%)	372 (91%)		37 (23%)	2 (1%)	120 (76%)	

4.2.6. Presença/Ausência de outras substâncias

✓ Substâncias medicamentosas

Dos 426 casos de suicídio com presença de ADs, 97 apresentaram resultados negativos para outras substâncias medicamentosas que não ADs (Antipsicóticos, Anticonvulsivos, Anestésicos, Analgésicos, Benzodiazepinas e outras classes não especificada - cf. **Anexo XI**), ao passo que 329 casos apresentaram positividade para uma ou mais substâncias medicamentosas no rastreio e na confirmação qualitativa, e consequente, quantificação destas substâncias (**Tabela 28**). Os dados encontrados indicam que foram encontradas **diferenças estatisticamente significativas** ($p < 0,001$) entre os grupos, sugerindo haver associação entre a presença de ADs e a presença de outras substâncias medicamentosas.

Tabela 28- Distribuição dos casos de suicídio com presença ou ausência de ADs e outras substâncias medicamentosas que não ADs.

		Outros medicamentos		Total
		Presença	Ausência	
ADs	Presença	329 (45,4%)	97 (14,0%)	426 (30,0%)
	Ausência	396 (54,6%)	598 (86,0%)	994 (70,0%)
Total		725 (100,0%)	695 (100,0%)	1420 (100,0%)
Teste de qui-quadrado: $X^2=166,838$; GL=1; $p < 0,001$				

✓ Etanol

Dos 426 casos de suicídio com presença de ADs, 361 apresentaram resultados negativos para etanol, enquanto que 65 casos apresentaram positividade para o etanol e, consequentemente, procedeu-se à sua quantificação (**Tabela 29**). Assim, os dados obtidos indicam que foram encontradas **diferenças estatisticamente significativas** ($p < 0,001$) entre os grupos, sugerindo haver associação entre a presença de ADs e a ausência de etanol.

Tabela 29- Distribuição dos casos de suicídio com presença ou ausência de ADs e etanol.

		Etanol		Total
		Presença	Ausência	
ADs	Presença	65 (18,9%)	361 (33,6%)	426 (30,0%)
	Ausência	279 (81,1%)	715 (66,4%)	994 (70,0%)
Total		344 (100,0%)	1076 (100,0%)	1420 (100,0%)
Teste de qui-quadrado: $X^2=26,658$; GL=1; $p < 0,001$				

✓ **Drogas de abuso**

Dos 426 casos de suicídio com presença de ADs, 408 apresentaram resultados negativos para drogas de abuso (Opiáceos, Cocaína e metabolitos, Anfetaminas e derivados e Canabinóides- cf. **Anexo XI**) enquanto que 18 casos apresentaram positividade para uma ou mais drogas de abuso no rastreio, na confirmação quantitativa e, conseqüentemente, procedeu-se à sua quantificação (**Tabela 30**). Para um teste com um grau de liberdade e com um nível de significância (5%) como este, é esperado que haja associação das variáveis quando $X^2 > 3,84$. Além disso, o “valor-p” foi superior ao nível de significância. Portanto, os dados obtidos na presente investigação sugerem que **não existe associação** entre a presença de ADs e a presença de drogas de abuso.

Tabela 30- Distribuição dos casos de suicídio com presença ou ausência de ADs e drogas de abuso.

		Drogas de abuso		Total
		Presença	Ausência	
ADs	Presença	18 (24,0%)	408 (30,3%)	426 (30,0%)
	Ausência	57 (76,0%)	937 (69,7%)	994 (70,0%)
	Total	75 (100,0%)	1345 (100,0%)	1420 (100,0%)
Teste de qui-quadrado: $X^2=1,357$; GL=1; $p=0,244$				

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO

V. DISCUSSÃO

Neste capítulo serão abordados, entre outros, os principais pontos de discussão suscitados pela análise dos dados do presente estudo. Deste modo, com a discussão dos resultados, pretende-se realçar os achados relevantes de forma sequencial, avaliar de forma crítica a investigação (através das limitações metodológicas encontradas e dos aspetos positivos deste estudo), comparar este estudo, sempre que possível, à literatura pertinente e interpretar os principais resultados.

Na presente investigação, num total de 9213 casos de Patologia Forense com pedido de análises toxicológicas, verificou-se uma maior predominância de casos no género masculino (71,4%) e em indivíduos com idade igual ou superior a 25 anos, representando 89,5% da amostra. Observou-se um ligeiro crescimento do número de casos post-mortem no Norte de Portugal (7%), ao longo dos cinco anos em estudo, de 1839 casos, em 2013/14, para 1963 casos, em 2017/18.

De acordo com o **provável diagnóstico diferencial médico-legal**, a maioria da casuística interna do SQTf-N com pedido de análises toxicológicas correspondia à etiologia Morte Indeterminada/Natural ou Sem Informação (N=5861), representando ≈64% dessa totalidade. Acredita-se que uma parte destes casos post-mortem corresponda, efetivamente, a Mortes Naturais, nas quais a Toxicologia Forense se reveste de relevante importância no esclarecimento da causa e do mecanismo de morte, uma vez que os resultados toxicológicos podem fornecer informações importantes quando se investigam mortes por causa indeterminada ou por suspeita de intoxicação, entre outras, podendo, assim, revelar a presença de drogas ilícitas, de uma substância em concentrações tóxicas ou a falta de resposta à terapêutica medicamentosa (Amundsen, Øiestad, Ekeberg, & Kristoffersen, 2013). Contudo, uma minoria destes casos continuará sem um diagnóstico preciso sobre a causa de morte devido, por exemplo, à falta de informação adequada, a um inadequado exame do local, às circunstâncias em que ocorreu a morte, entre outros. Nestes casos, apesar da possibilidade de recurso aos meios auxiliares de diagnóstico adequados (p.ex. análises toxicológicas), haverá sempre mortes em que não se conseguirá esclarecer a causa de morte, tendo que se concluir por morte de causa indeterminada (Santos, 2003).

Considerando, ainda, a etiologia médico-legal, o segundo contexto com maior expressividade foi o Suicídio (N=1420; 15,4%), seguida de Acidente de Viação (N=1143; 12,4%), sendo que as restantes etiologias refletiram uma percentagem entre 1 a 5%. As

estatísticas oficiais em relação ao suicídio, embora alarmantes, não refletem a realidade portuguesa, nem tão pouco a região do Norte, pois o suicídio constitui um fenómeno reconhecidamente subdeclarado/subnotificado (Paulino et al., 2012; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013), entre 10 a 20% (Värnik et al., 2012, 2010), tanto a nível nacional, como em países da Europa de Leste (Gusmão et al., 2013). Tal realidade poderá dever-se ao facto de o suicídio ser fortemente estigmatizado por razões religiosas, socioculturais e políticas. Além disso, a atribuição da etiologia suicida nem sempre é evidente, na medida em que existem muitas mortes de etiologia equívoca, cujo diagnóstico diferencial exige recursos e dispositivos nem sempre disponíveis, o que explica a diversidade dos procedimentos médicos, médico-legais e administrativos adotados em diversos países (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013). Posto isto, é de salientar que uma percentagem considerável de mortes violentas registadas como etiologia indeterminada correspondam efetivamente a suicídios, assim como outras tantas, de forma menos expressiva, a mortes acidentais (p. ex. envenenamentos e submersões) e até mesmo, a mortes naturais (Carvalho, 2014; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013).

Na maior parte dos casos post-mortem, e apesar de não haver suspeita de intoxicação (medicamentosa ou não), os peritos médico-legais solicitam, geralmente, o rastreio de etanol, drogas de abuso e medicamentos, de modo a compreender a causa e o mecanismo de morte envolvidos, sendo esta informação relevante para a presente investigação. Neste sentido, o perito médico-legal solicitou a **determinação de medicamentos** em 7988 casos post-mortem (87%) sendo que, 2463 casos ($\approx 27\%$) apresentaram resultado positivo no rastreio e na confirmação qualitativa efetuando-se, posteriormente, a sua quantificação. A maioria dos casos positivos para medicamentos reportaram a **presença de ADs** (N=1403; 57%), quer isoladamente (77,8%), quer em conjunto com outros ADs (22,2%), correspondendo a 1751 identificações/quantificações (cada caso post-mortem pode conter um ou mais ADs). As cinco substâncias antidepressivas mais detetadas na casuística interna do SQTF-N corresponderam ao grupo dos ISRSs, nomeadamente a Sertralina (N=332), o Citalopram (N=197) e a Fluoxetina (N=188) e ao grupo dos ADs atípicos, nomeadamente a Mirtazapina (N=283) e a Trazodona (N=311). Os ADs detetados em menor número corresponderam ao grupo dos TCAs [Maprotilina (N=8), a Trimipramina (N=6), a Imipramina (N=3) e a Nortriptilina (N=2)], isoladamente ou em conjunto com outros ADs. Paralelamente, ao longo dos cinco anos em estudo, evidenciou-se uma tendência de crescimento de $\approx 50\%$ do número de casos positivos para ADs. Tal aumento poderá ser fruto do aumento do registo de utentes com perturbações

mentais nos cuidados de saúde primários durante o período em estudo (dados referentes aos anos de 2011-2016), quanto às perturbações de ansiedade e às perturbações depressivas, a nível nacional e no Norte de Portugal (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2017). Consequentemente, a nível nacional, também se verificou o aumento do número de embalagens de ADs comparticipadas e dispensadas em regime de ambulatório aos utentes do SNS (+23%) (INFARMED, 2018). Os restantes casos positivos para medicamentos (N=1060; 43%) reportaram ausência de ADs, ou seja, nestes a confirmação qualitativa/quantificação de substâncias medicamentosas correspondeu a outro grupo farmacológico que não o dos ADs, como por exemplo Anticonvulsivos, Antipsicóticos, Analgésicos, Anestésicos ou outras classes farmacológicas não especificadas.

A solicitação da deteção e da quantificação de substâncias medicamentosas em casos de suicídio, nos cinco anos em estudo no Norte de Portugal, sofreu um ligeiro aumento, de 85% em 2013/2014 para 92% em 2017/2018, demonstrando deste modo uma sensibilidade crescente com esta temática. Tal aumento poderá dever-se a um aumento de consumo de medicamentos nos cinco anos em estudo. Neste sentido, foi solicitado a determinação de medicamentos em 1288 casos de prováveis suicídios (90,7%) sendo que, apenas 558 casos (39,3%) apresentaram resultado positivo no rastreio e na confirmação qualitativa efetuando-se, posteriormente, a sua quantificação. Deste modo, estes casos foram avaliados quanto à prevalência de antidepressivos, constatando-se que 426 casos reportaram a presença de ADs (76,3%): em 70,7% dos casos (N=301) foi detetada apenas um AD ao passo que em 29,3% (N=125) foi detetada a presença de 2 ou mais ADs [presença de 2 ADs (25,6%); 3 ADs (3,5%) e 4 ADs (0,2%)], procedendo-se à quantificação de 568 substâncias antidepressivas. Os cinco principais ADs encontrados no Suicídio corresponderam aos ADs de 2ª Geração- ISRSs e ISRSNs [Sertralina (N=86), Citalopram (N=60) e Venlafaxina (N=77)] e aos ADs atípicos com um modo de ação único [Mirtazapina (N=107) e Trazodona (N=98)], representando 75% do total de casos positivos em suicídio. Por outro lado, os menos detetados corresponderam aos TCAs (Trimipramina, Maprotilina e Dotiepina) e a um ISRS (Fluvoxamina).

Curiosamente, e tendo em conta os resultados obtidos, pode-se considerar que, à medida que o número de ADs detetados aumenta, a frequência dos casos de suicídio diminui (cf. o ponto 4.2.5.1). Deve-se enfatizar que a terapêutica farmacológica da Depressão Major consiste, geralmente na prescrição inicial de um único AD (Direção-Geral da Saúde, 2012), o que explica a maioria da casuística interna do SQTF-N reportar a presença de apenas um AD. Contudo, alguns indivíduos apresentam respostas incompletas ao tratamento inicial, sendo a

combinação de antidepressivos de classes diferentes uma das estratégias aconselhadas (Direção-Geral da Saúde, 2012), o que reflete a minoria dos casos com presença de 2 ou mais ADs nesta investigação. É de salientar que, paralelamente a um eventual benefício terapêutico com a combinação de ADs, verifica-se um aumento dos efeitos secundários (Dold & Kasper, 2017), o que poderá estar na base destes casos de suicídio, devido a interações farmacológicas. Num estudo semelhante no Norte de Portugal, no período compreendido entre junho de 2013 e maio de 2015, num total de 618 casos de prováveis suicídios, apenas se detetou a presença de ADs em 39% dos casos (Tarelho et al., 2015), o que corrobora a ideia de que a presença de ADs em Suicídio tem aumentado ao longo dos anos.

Tendo em conta os objetivos do presente trabalho, um ponto crucial desta investigação foi questionar, desde logo, se os ADs aumentam o risco de comportamento suicidário acima do que é causado pela doença subjacente, a depressão major, ela própria a principal causa de suicídio. Neste sentido, foi imprescindível investigar se existe uma associação entre os ADs (a presença ou a ausência) e a etiologia médico-legal (Suicídio e Não Suicídio), verificando-se uma associação estatisticamente significativa entre estas variáveis (Teste de Qui-Quadrado, $p < 0,001$). Esta significância estatística poderá ser explicada pelo facto de que, no caso de independência entre a presença de antidepressivos e a etiologia médico-legal, ser de esperar que a presença de ADs em cada etiologia apresente uma percentagem semelhante à presença de ADs na totalidade dos casos (15,2%). Porém, verificou-se que a presença de ADs no Homicídio, no Acidente Doméstico e no Suicídio apresenta uma percentagem superior ao esperado (15,5%, 16,2% e 30,0%, respetivamente), sendo o **Suicídio** a etiologia médico-legal com maior contribuição para as diferenças estatisticamente encontradas, apresentando o dobro do valor esperado.

Abordar uma temática tão complexa como a caracterização dos casos de suicídio, levamos, antes de mais, a refletir sobre uma das limitações deste estudo, na medida em que assenta apenas na casuística interna do SQTF-Delegação do Norte do INMLCF. Deste modo, este estudo não traduz completamente a realidade portuguesa, de Norte a Sul do país, o que não permite generalizar os resultados obtidos e as respetivas conclusões, a nível nacional. No entanto, ao longo deste capítulo, será feita, sempre que possível, uma comparação do presente estudo com estudos médico-legais realizados em Portugal, abrangendo as três delegações do INMLCF, I.P. (Norte, Centro e Sul), e com estudos europeus, com vista a enaltecer informações pertinentes sobre as variações registadas no Norte de Portugal e a sua

evolução ao longo do tempo. Contudo, é de salientar o alcance limitado dos estudos médico-legais pela casuística, pelo período temporal e pela dimensão regional dos mesmos (Jorge Costa Santos, 2014), o que dificulta a comparação e discussão dos resultados disponíveis.

De acordo com os dados divulgados pelo Instituto Nacional de Estatística, a nível nacional, entre 2013 e 2017 (não existem resultados referentes ao suicídio relativos ao ano de 2018), registou-se uma diminuição do número de suicídios, com exceção do anos 2014 e 2017, no qual se verificou o contrário (PORDATA, 2019). Apesar de a tradicional oposição Norte/Sul ter vindo a atenuar-se, continuam, ainda assim, a verificar-se menos casos de suicídio no Norte do País (Loureiro, Almendra, Costa, & Santana, 2018; Santana, Costa, Cardoso, Loureiro, & Ferrão, 2015). Esta realidade foi notória no presente estudo, tendo sido constatado uma **diminuição de ≈12%** do número de casos de prováveis suicídios com pesquisa de análises toxicológicas no último ano em relação ao primeiro em estudo, no Norte de Portugal. Paralelamente, durante o mesmo período de tempo em análise, verificou-se um **crescimento de ≈6%** do número de casos de suicídio com presença de ADs. Adicionalmente, verificou-se uma forte associação estatisticamente significativa entre a presença de ADs e o suicídio (Teste de Qui-Quadrado, $p < 0,001$), sendo o suicídio (15,4%) duas vezes mais frequente nos consumidores de ADs (30,4%), como já referido acima. Segundo diversos estudos, uma explicação para este fenómeno assenta no aumento do consumo de ADs poder estar na origem da diminuição do número de casos de suicídio, visto estes estarem interligados (Healy & Aldred, 2005). Deste modo, os dados obtidos alertam para a necessidade da continuidade de implementação de medidas preventivas na área de saúde mental.

Na presente investigação, a maioria dos casos de suicídio pertenciam ao sexo masculino (N=1046; 74%), sendo estes resultados concordantes com a literatura (Nunes, 2018; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013). Porém, o sexo feminino foi o que apresentou maior frequência de casos de suicídio com presença de ADs (N=177; 51,5%) comparativamente com o sexo masculino (N=240; 22,9%). Deste modo, estes dados sugerem diferenças estatisticamente significativas entre a **presença de ADs e o género** (Teste de Qui-Quadrado, $p < 0,001$), sendo que a presença de ADs é 2,25 vezes mais frequente no sexo feminino do que no masculino. Isto é, em média, existem nove mulheres que se suicidam com presença de ADs por cada quatro homens, no Norte de Portugal. Uma possível explicação para este fenómeno poderá residir no facto de que, na Europa, as mulheres recorrem duas vezes mais aos cuidados de saúde primários do que os homens, tendo assim mais

oportunidades para discutir os seus problemas de saúde mental com um profissional de saúde (Kovess-Masfety et al., 2014). Adicionalmente, são mais propensas a consumirem psicofármacos (ADs e benzodiazepinas) do que os homens (Boyd et al., 2015).

Paralelamente, a **idade média de suicídio encontrada no Norte de Portugal**, em ambos os géneros, foi de 55 anos (± 16 anos), o que corresponde a um valor médio inferior ao relatado, a nível nacional (59 anos), durante os cinco anos em estudo (Instituto Nacional de Estatística, n.d.). É de referir que a idade contribui de forma significativa para o aumento do risco de suicídio (World Health Organization, 2005), sendo pouco frequente antes da puberdade. Contudo, apresenta uma maior incidência na fase final da adolescência e de adulto jovem, sendo mais provável na terceira idade (Kölves & de Leo, 2017; Paulino et al., 2012; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013). Apesar de o suicídio entre os adolescentes/jovens ser raro e a taxa de suicídio ser reportada como uma das mais baixas da Europa (Guerreiro & Sampaio, 2013; Kölves & de Leo, 2017; Wasserman, Cheng, & Jiang, 2005), esta continua a ser apontada como uma das principais causas de morte entre os 15 e os 24 anos, a nível nacional (Paulino et al., 2012), o que enaltece a necessidade de investigações futuras sobre esta temática. O presente estudo vai de encontro ao descrito na literatura, na medida em que a maioria dos casos de prováveis suicídios correspondem a indivíduos entre os 41 aos 64 anos (N=699; 49,2%) e os 65 ou mais anos (N=395; 27,8%). Apenas 9 casos de suicídio correspondiam a Crianças e Adolescentes (0-18 anos) e 37 a Adultos Jovens (19-24 anos), representando, em conjunto, cerca de 3,2% da amostra.

Simultaneamente, a maioria dos casos de suicídio com presença de ADs pertencem à faixa etária dos 65 ou mais anos (33,7%), seguindo-se a dos 41-64 anos (30,8%), a dos 0-18 anos (22,2%) e a dos 25-40 anos (21,3%). A minoria dos casos corresponde à faixa etária dos 19-24 anos (10,8%). Neste sentido, verificou-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre a **presença de ADs e a faixa etária** nos casos de suicídio (Teste de Qui-Quadrado, $p=0,002$). Estes números indicam uma grande prevalência destas substâncias em contexto suicida, principalmente em população não jovem (indivíduos com idade igual ou superior a 25 anos; 98,5%), verificando-se uma grande prevalência de ADs na faixa etária dos 65 ou mais anos (idosos). Estes pacientes, quando diagnosticados com depressão, geralmente recorrem à terapêutica antidepressiva, o que explica a grande prevalência de ADs nesta faixa etária. Paralelamente, alguns aspetos particulares desta população aumentam o risco de reações adversas e interações medicamentosas, nomeadamente alterações fisiológicas devidas à idade; a existência de várias doenças concomitantes e respetivos

tratamentos farmacológicos; e a maior propensão para o desenvolvimento de efeitos secundários (Coupland et al., 2011; INFARMED, 2012; Noordam et al., 2015). Mais ainda, o consumo de ADs em idosos pode, eventualmente, originar possíveis efeitos indesejáveis, na medida em que os ADs são metabolizados mais lentamente em idosos, promovendo uma série de consequências, nomeadamente o aumento da concentração do fármaco, a taxa de depuração prolongada e o aumento do tempo de semi-vida, tornando estes indivíduos mais sensíveis a efeitos colaterais como o suicídio (Bernardes et al., 2005; Kok, 2013). A escassez de casos de indivíduos jovens com presença de ADs (idade inferior a 25 anos; 1,5%) pode estar correlacionada com a preocupação específica dos efeitos colaterais dos ADs em crianças/adolescentes e adultos jovens, devido às advertências e às orientações recomendadas pelas autoridades reguladoras desde 2003 (Rissanen et al., 2014). Paralelamente, a ausência de ADs nas análises toxicológicas nos indivíduos com <25 anos poderá significar que não estavam a ser medicados com ADs ou que não consumiram ADs nos dias anteriores à sua morte. Esta informação seria pertinente para perceber alguns dos resultados, uma vez que a falta de tratamento contribui para o risco de suicídio, e que o tratamento com antidepressivos poderá reduzir as taxas de suicídio nestas faixas etárias mais jovens (Mann et al., 2006). Por outro lado, se os ADs aumentassem, efetivamente, o risco de suicídio em crianças/adolescentes e jovens adultos, seria de esperar uma maior percentagem de casos de suicídio com presença de ADs nesta faixa etária (Gordon & Melvin, 2014), o que não se verificou, sugerindo, deste modo, ser incomum a presença de ADs em indivíduos que se suicidam com idade inferior a 25 anos.

Curiosamente, verificou-se que a idade dos casos de suicídio com presença de qualquer um dos 16 ADs, apresenta amplitudes entre os 16 e os 93 anos, ao que corresponde uma idade média de 56,94 anos, sendo este valor médio estatisticamente superior ao encontrado em casos de suicídio. Isto é, em média, os indivíduos que se suicidam com a presença de ADs são mais velhos do que os indivíduos que se suicidam, independentemente do método utilizado.

A avaliação detalhada do **top cinco dos ADs mais detetados em Suicídio**, sugere algumas descobertas interessantes. Em **primeiro lugar**, verificou-se que a proporção de casos de suicídio positivos para Venlafaxina (50%) foi maior do que a proporção de casos positivos para outros antidepressivos (Mirtazapina 38%, Trazodona 32%, Citalopram 31% e Sertralina 26%), o que significa que a Venlafaxina foi detetada em metade dos casos de suicídio. Este resultado é concordante com um estudo semelhante efetuado na Finlândia, entre

2005 e 2007, em que os casos positivos para Venlafaxina apresentaram a maior proporção de casos de suicídio (42%) em comparação com casos positivos para os restantes ADs (Launiainen, Rasanen, Vuori, & Ojanperä, 2011). As possíveis razões para um elevado número de fatalidades com Venlafaxina poderá dever-se à toxicidade intrínseca do medicamento e à prescrição preferencial de Venlafaxina em indivíduos com depressão grave e com maior suscetibilidade ao suicídio (Flanagran, 2008; Launiainen et al., 2011; Mines, Hill, Yu, & Novelli, 2005).

Em **segundo lugar**, verificou-se que a idade média dos casos positivos para Mirtazapina (59 anos) e Sertralina (61 anos) foram significativamente maiores do que a idade média dos casos positivos para os outros 3 antidepressivos e significativamente maiores, aproximadamente, 4 e 6 anos, respetivamente, do que a idade média do total de casos de suicídio (Teste de Student- IC 95%; $p < 0,05$).

Em **terceiro lugar**, constatou-se uma maior prevalência dos cinco principais ADs em Suicídio no sexo masculino, com exceção da Venlafaxina e, sobretudo, na população não jovem (99%). De facto, na faixa etária dos 25 aos 40 anos e dos 41 aos 64 anos constatou-se que a maioria dos ADs encontrados, estavam presentes em concentrações terapêuticas, sendo o AD mais detetado a Trazodona. Seguem-se a Sertralina e a Venlafaxina (na faixa etária dos 25-40 anos) e a Mirtazapina e a Venlafaxina (na faixa etária dos 41-64 anos), tanto em concentrações terapêuticas como não terapêuticas. Na faixa etária dos idosos (≥ 65 anos), os ADs mais detetados foram a Mirtazapina e Sertralina, com concentrações terapêuticas e não terapêuticas. Seguem-se a Trazodona, com concentrações terapêuticas e o Citalopram, tanto em concentrações terapêuticas como tóxicas. Estes resultados fazem sentido na medida em que os ISRSs (Sertralina e Citalopram) e a Mirtazapina são os ADs mais aconselhados na faixa etária dos 65 ou mais anos, por apresentarem melhor perfil de segurança (Wiese, 2011). Adicionalmente, também se recomenda a utilização de Trazodona por apresentar um menor tempo de semi-vida (Bernardes et al., 2005). Por este facto, deve-se iniciar os ADs em doses mais baixas e a titulação deve ser mais lenta, devendo-se aguardar mais tempo pela resposta clínica, na medida em que poderá ser mais lenta do que na população mais jovem (Cleare, Pariante, & Young, 2015; Pruckner & Holthoff-Detto, 2017), como já referido acima. Em contrapartida, na população jovem constataram-se escassos casos de suicídio associados a estes cinco ADs (1%). Efetivamente, não foi encontrado nenhum caso de suicídio associado a estes cinco ADs em indivíduos com ≤ 18 anos, mas sim, poucos casos positivos de Fluoxetina, em concentrações terapêuticas, como esperado e recomendado pela FDA. Paralelamente, na faixa etária dos 19-24 anos observaram-se escassos casos positivos de Fluoxetina, em

concentrações tóxicas, de Citalopram, em concentrações letais e de Venlafaxina e Mianserina, em concentrações terapêuticas.

Em **quarto lugar**, as gamas de ocorrência de suicídio sob o efeito dos cinco ADs mais detetados permitem tecer algumas considerações. Com foco nos casos de suspeita de intoxicação não medicamentosa, constatou-se que a Venlafaxina apresenta um menor perfil de segurança em relação aos restantes, na medida em que 62% dos casos positivos para este AD apresentam concentrações consideradas terapêuticas e 95% destes apresentam níveis considerados terapêuticos e tóxicos. Por outro lado, pode-se afirmar que a Mirtazapina e a Trazodona apresentam um maior perfil de segurança em comparação com os restantes, pois a diferença entre estas gamas de concentrações é menor. Segundo Tarelho (2015), no Norte de Portugal, entre 2013 e 2015, o AD que apresentava maior perfil de segurança era a Venlafaxina [85%, 89%] enquanto que a Trazodona [65%, 94%] era o que apresentava menor perfil de segurança. Quanto aos restantes ADs, constatou-se uma gama de ocorrência sob o seu efeito semelhante ao presente estudo (Tarelho et al., 2015). Este facto demonstra que, em apenas mais três anos de estudo, se verificou uma inversão desta gama. No presente estudo, pode-se considerar que à medida que a diferença entre as gamas de concentração aumenta, o comportamento de risco em relação ao ato suicida também pode aumentar. De facto, esta diferença poderá sugerir que um aumento da concentração da substância ativa, embora em concentrações não letais, poderá tipificar o prejuízo em termos de sucesso do tratamento farmacológico.

De acordo com o **pedido de perícia toxicológica em casos de suicídio**, e ao longo dos cinco anos em estudo, verificou-se que o mecanismo de morte mais frequentemente identificado foi a lesão traumática, em 677 casos (47,7%). Seguem-se, em segundo e terceiro lugar, a asfixia mecânica (sobretudo, enforcamento), em 197 casos (13,9%) e a intoxicação medicamentosa, em 120 casos (8,5%), respetivamente. Todos os outros atos suicidas alternativos e identificados reportaram uma oscilação inferior a 10%, sendo de salientar a submersão em 50 casos e a suspeita de intoxicação não medicamentosa em 45 casos, representando, respetivamente, o quarto e o quinto mecanismo de morte mais identificados neste estudo.

Importa ressaltar que em 280 casos não foi possível identificar, à partida, o mecanismo de morte, tendo sido classificado o motivo de pedido de análises toxicológicas como “outro” (sem informação, em estudo/em investigação, desconhecido ou indeterminado). Neste sentido, compreende-se que é imprescindível a cooperação entre a Patologia Forense e a

Toxicologia Forense na identificação do mecanismo de morte, na medida em que, parte destes casos, **poderão dever-se a uma intoxicação medicamentosa ou não medicamentosa** (excluindo os outros atos suicidas alternativos como enforcamento, submersão, precipitação, entre outros), em que o perito médico-legal não tinha informação suficiente para concluir estes mecanismos de morte por falta de achados autópticos ou **para descartar a possibilidade de uma morte por intoxicação**. Neste sentido, a Toxicologia Forense, através de resultados qualitativos e quantitativos, possibilita a identificação e a quantificação de determinada(s) substância(s) de modo a determinar se a quantidade encontrada é compatível com a conclusão de morte por intoxicação (excluindo todos os outros mecanismos de morte) ou se a concentração encontrada (terapêutica) está subjacente a uma doença específica (p.ex depressão), podendo ter contribuído para a causa de morte. Seguidamente, nestes casos, a tarefa do Patologista é interpretar e avaliar todas as variáveis disponíveis sobre a história clínica, exame do local, achados da autópsia e meios complementares de diagnóstico, no sentido de esclarecer a causa e o mecanismo de morte em questão (Ferner, 2008; Jones & Holmgren, 2009; Saukko & Knight, 2004b; Zilg, Thelander, Giebe, & Druid, 2017).

No presente estudo, constatou-se que apenas 11,3% (N=48) do número total de suicídios com presença de ADs contextualizaram o motivo da perícia toxicológica como **suspeita de intoxicação medicamentosa**, permitindo tecer algumas considerações: **1)** Apesar de o sexo masculino apresentar maior frequência de casos com suspeita de intoxicação medicamentosa, constatou-se que a presença de ADs é 1,67 vezes mais frequente no género feminino do que masculino, sendo as diferenças encontradas estatisticamente significativas (Teste de Qui-Quadrado, $p < 0,001$); **2)** Apesar da não aplicabilidade do Teste de Qui-Quadrado entre as variáveis (suspeita de intoxicação medicamentosa com ausência ou presença de ADs e a faixa etária), os dados disponíveis sugerem uma distribuição desigual destes casos pelas diversas faixas etárias, com maior prevalência em indivíduos com idade ≥ 25 anos; **3)** Os principais ADs detetados foram a Mirtazapina (níveis terapêuticos) e a Venlafaxina (níveis não terapêuticos).

A maioria dos ADs identificados e quantificados no Suicídio encontravam-se em **concentrações consideradas terapêuticas** (N=409; 72%), com exceção da Clomipramina, da Dotiepina, da Fluvoxamina, da Maprotilina e da Mianserina que apresentavam concentrações acima destas (tóxicas ou letais), embora em escasso número. A maior prevalência de ADs em concentrações terapêuticas no Suicídio poderá dever-se à maior acessibilidade aos cuidados de saúde e à diminuição do estigma em torno da depressão, como resultado do Plano Nacional de Prevenção de Suicídio 2013-2017 (Programa Nacional para a

Saúde Mental, 2013), podendo estas concentrações estar presentes apenas como indicadores do historial clínico do indivíduo (Viana et al., 2013) ou a sua toxicidade ter sido aumentada devido ao uso concomitante com outras substâncias psicoativas (interações farmacológicas) ou devido a uma reação idiossincrática ou alérgica (Heam, 2000; Jones & Holmgren, 2009) alterando assim o comportamento do indivíduo, o que poderá explicar e/ou potenciar atos violentos como o Suicídio e o Homicídio (Cañadas et al., 2004). De facto, a administração de um fármaco (A) pode alterar a ação de outro (B) por um destes mecanismos: modificação do efeito farmacológico de B sem alterar a sua concentração (interação farmacodinâmica) ou alteração da concentração de B que alcança o seu local de ação (interação farmacocinética) (Rang, Flower, Henderson, & Ritter, 2011b). A **farmacodinâmica** pode ser alterada por competição nos recetores ou por alterações farmacodinâmicas independentes do recetor (Osterhoudt & Penning, 2012). Neste sentido, a deteção de múltiplos medicamentos numa análise toxicológica é de extrema importância, uma vez que estes poderão ter interagido entre si de forma aditiva, sinérgica, por potencialização ou por antagonismo (Osterhoudt & Penning, 2012). É ao nível da **farmacocinética**, principalmente da metabolização, que se verificam mais frequentemente interações farmacológicas, sendo estas mais graves e imprevisíveis (Guimarães, 2014; Osterhoudt & Penning, 2012). A natureza altamente polimórfica das enzimas CYP tem sido relacionada com a variabilidade de resposta aos psicofármacos, isto é, a mesma dose de um medicamento que seja predominantemente metabolizado pela CYP2D6 p.ex, pode originar, em pacientes com diferentes genótipos, enormes variações nas concentrações desse medicamento: nos metabolizadores pobres (PM), há uma metabolização extremamente lenta, tendo como consequência ações adversas e o aumento da toxicidade, enquanto que os metabolizadores ultra-rápidos (UM), possuem uma metabolização extremamente rápida, não existindo efeito terapêutico pois os níveis plasmáticos nunca atingem os mínimos eficazes. Deste modo, compreende-se que os fatores genéticos podem ter um impacto significativo nas concentrações plasmáticas dos ADs (Crisafulli et al., 2011; Hodgson et al., 2014; Horstmann & Binder, 2009; Musshoff, Stamer, & Madea, 2010).

De acordo com o supracitado, investigou-se a presença de ADs concomitantemente com outras substâncias no suicídio, nomeadamente com outras substâncias medicamentosas que não ADs, etanol e drogas de abuso, sendo apenas encontradas diferenças estatisticamente significativas nas duas primeiras situações (Teste de Qui-Quadrado, $p < 0,001$). Relativamente à presença de ADs concomitantemente com a **presença de outros medicamentos** (N=329), já era de esperar uma significância estatística, na medida em que, geralmente, em casos de depressão psicótica, é recomendado o tratamento farmacológico de

ADs em combinação com um antipsicótico. Noutros casos, com sintomas como a ansiedade e a insónia, é recomendada a prescrição de ADs em combinação com benzodiazepinas, enquanto não se verifica uma resposta terapêutica antidepressiva (Direção-Geral da Saúde, 2012; Kennedy et al., 2016). É de salientar que 97 casos num total de 426 casos de suicídio apresentavam somente um ou mais ADs, sem a interferência de qualquer outra substância medicamentosa, sugerindo que o indivíduo se encontrava em tratamento farmacológico de uma doença mental, como por exemplo a depressão. Quanto ao **etanol**, seria de esperar uma associação estatisticamente significativa entre a presença de ADs e o etanol. No entanto, tal não se verificou, sendo encontradas diferenças estatísticas entre a presença de ADs e a ausência de etanol, com a maioria da casuística a reportar ausência de etanol (N=361). Somente uma minoria dos casos reportaram a presença de ADs juntamente com etanol (N=65), podendo este ter sido utilizado como facilitador/desinibidor do ato suicida (Methling, Krumbiegel, Hartwing, Parr, & Tsokos, 2019; Shields, Hunsaker, Iii, & Ward, 2006; Viana et al., 2013).

Neste contexto, e tal como esperado, as menores percentagens de casos de suicídio com níveis considerados terapêuticos corresponderam à suspeita de intoxicação (medicamentosa ou não), na medida em que estes mecanismos de morte mencionados teriam de apresentar ADs em concentrações tóxicas para contribuir para o suicídio. Adicionalmente, a grande maioria dos casos com ADs em concentrações consideradas terapêuticas estão associados a outros atos suicidas alternativos que, por si só, são causas de morte. Estes dados revelam a presença de ADs num elevado número de prováveis suicídios por outros métodos que não intoxicação (91%), provavelmente devido à existência de antecedentes psicológicos na maioria dos indivíduos que cometem suicídio (Jorge Costa Santos, 2014), o que explica as concentrações consideradas terapêuticas de ADs encontradas nestes casos.

Uma minoria dos ADs em casos de suicídio encontravam-se em **concentrações consideradas tóxicas** (N=159; 28%), sendo de esperar que a maioria dos casos correspondessem a suspeita de intoxicação medicamentosa e/ou não medicamentosa. Porém, tal não se verificou. Pelo contrário, constatou-se que a generalidade destes casos correspondia a outro ato suicida que não a intoxicação medicamentosa. Nestes casos, a interpretação e a discussão dos resultados obtidos em sede de relatório de autópsia médico-legal tem de ser muito rigorosa, devendo contemplar todas as variáveis disponíveis para o perito médico-legal, uma vez que, aparentemente, está perante duas causas de morte possíveis: Intoxicação medicamentosa vs outro ato suicida alternativo como enforcamento, precipitação, arma de fogo, suicídio complexo, entre outros.

A **interpretação dos resultados toxicológicos post-mortem** a partir de tabelas de referência exige um grande rigor e muita cautela (Linnet, 2012). Atualmente, as tabelas de referência utilizadas apresentam algumas limitações, nomeadamente serem construídas a partir da casuística clínica e não da casuística post-mortem (Castañera, Franco, & Dias, 2015); confundirem-se, por vezes, os dados de sangue total, soro ou plasma, quando na prática podem ser muito diferentes e, portanto, não comparáveis entre si, o que dificulta a interpretação dos resultados (Cañadas et al., 2004; Launiainen & Ojanperä, 2014; Repetto, 2009; MR Repetto & Repetto, 2015); de serem estatisticamente pouco representativas baseando-se, por vezes, em casos individuais (*case reports*) (Castañera et al., 2015; Repetto, 2009; Saukko & Knight, 2004a); as técnicas analíticas utilizadas variarem amplamente (quer o método, como na precisão e na especificidade), tendo como consequência a falta de uniformidade sobre o que se está a quantificar (Reis, Aamo, Ahlner, & Druid, 2007; Repetto, 2009; Saukko & Knight, 2004a); de não terem em conta fatores como a idade, a tolerância a substâncias, a farmacodinâmica e farmacocinética, entre outros tantos fatores (Castañera et al., 2015). Deste modo, a sua utilização deve ser obrigatoriamente complementada com a informação circunstancial individual de cada processo, com as observações realizadas durante a autópsia médico-legal e com base noutros exames complementares (Castañera et al., 2015).

Deste modo, compreende-se que a quantificação e a interpretação das análises toxicológicas de medicamentos, no sangue total, são complexas e que carecem de limitações inerentes aos fenómenos post-mortem, destacando-se a **redistribuição post-mortem** (PMR). Este fenómeno ocorre por difusão passiva dos xenobióticos a partir dos seus reservatórios [passando dos locais de maior concentração (fígado, pulmões, entre outros) para os locais de menor concentração (sangue)], no intervalo entre a morte e a recolha das amostras na autópsia médico-legal (Yarema & Becker, 2005). Por estes motivos, a PMR dificulta significativamente a interpretação dos resultados, uma vez que as concentrações post-mortem dos medicamentos no sangue podem não refletir, necessariamente, as concentrações ante-mortem (Gerostamoulos et al., 2012; Kennedy, 2015; McIntyre & Mallett, 2012; McIntyre, Mallett, & Stabley, 2015; Pélissier-Alicot, Gaulier, Champsaur, & Marquet, 2003). Alguns medicamentos, principalmente os lipofílicos, que exibem natureza básica e que possuem grandes volumes de distribuição, ou seja, superior a 3 L/Kg, são mais suscetíveis de sofrerem redistribuição post-mortem (Rodda & Drummer, 2006; Skopp, 2004), como é o caso dos TCAs (Drummer & Gerostamoulos, 2002; Kennedy, 2015). Por outro lado, ADs como a Mirtazapina (Kirkton & McIntyre, 2006; Moore, Smith, Saki, Schames, & Smialek, 1999) e a Trazodona (McIntyre et al., 2015) não possuem redistribuição post-mortem significativa. Importa ressaltar

ainda que a PMR pode levar uma dose terapêutica a ser interpretada como tóxica ou letal, se a concentração for comparada sem criticar os valores de referência ante-mortem (Nedahl, Johansen, & Linnet, 2018). Por outro lado, quando são encontradas baixas concentrações post-mortem surge um problema adicional - corresponderá apenas a uma dose terapêutica ou é o resultado de uma dose letal em declínio? (Saukko & Knight, 2004a). Neste sentido, a principal questão que se coloca em Toxicologia Forense não é saber o que é, mas sim, o que isso significa (Rangel, 2004). No entanto, as alterações provocadas pela PMR são minimizadas quando utilizado o sangue periférico (Pélissier-Alicot et al., 2003). Adicionalmente, as características físico-químicas dos xenobióticos (como o volume de distribuição, pKa, a ligação às proteínas plasmáticas e a lipossolubilidade), as alterações ocorridas no indivíduo após a morte (como a difusão passiva proveniente dos órgãos sólidos, lise celular, putrefação, entre outros), o local da colheita da amostra, entre outros, afetam a concentração dos fármacos no momento da morte (Kennedy, 2015; Pélissier-Alicot et al., 2003; Yarema & Becker, 2005).

Relativamente às **restantes etiologias médico-legais**, constatou-se que a maioria dos casos post-mortem positivos para ADs estavam relacionadas com outras etiologias que Não Suicídio (ACD, AV, AT, HOM e IND/SI) e em concentrações consideradas terapêuticas. De facto, existem medicamentos que não necessitam de estar em níveis tóxicos para provocarem alterações relevantes nas capacidades psicomotoras ou cognitivas do indivíduo, o que poderá explicar uma morte por acidente (Cañadas et al., 2004). Neste estudo, os principais ADs detetados nas etiologias Acidente foram a Sertralina, a Trazodona e a Mirtazapina, principalmente associados a Acidentes de Viação. De facto, os ADs, devido aos seus efeitos adversos (sedação, sonolência, tonturas, visão turva, entre outros), a idade avançada, a administração de doses elevadas, a hora de administração do fármaco e a co-administração com outros medicamentos podem contribuir para uma diminuição da capacidade de condução, apesar da grande variabilidade intra e inter-individual demonstrada nos estudos existentes na literatura (Coutinho, Vieira, & Teixeira, 2011).

Tendo em conta o **último objetivo da presente investigação** verificou-se que, num conjunto de 27 substâncias ADs atualmente comercializadas a nível nacional, em regime de ambulatório, os principais ADs encontrados na casuística interna do SQTF-N do INMLCF, I.P. (Sertralina, Trazodona, Mirtazapina, Citalopram e Fluoxetina) correspondem às embalagens de ADs mais vendidas, em Portugal Continental, entre 2013 e 2018 (INFARMED, 2018).

CAPÍTULO VI

CONCLUSÃO

VI. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

À Toxicologia Forense compete detetar uma vasta gama de substâncias em amostras post-mortem (álcool, drogas de abuso, medicamentos, entre outros), determinar as concentrações dos compostos relevantes e contribuir para a interpretação dos resultados, de modo a auxiliar e a complementar a investigação médico-legal. Neste sentido, o sangue total (principalmente, o periférico) é a matriz de eleição para a pesquisa e para a quantificação de substâncias medicamentosas, incluindo antidepressivos.

Como já referido anteriormente, os antidepressivos são uma das classes de psicofármacos mais frequentemente detetadas em análises toxicológicas post-mortem, tornando-se, assim, de extrema importância médico-legal. Deste modo, a presença ou a ausência de um determinado antidepressivo, isoladamente ou em conjunto com outras substâncias, é fundamental para determinar a causa de morte de um indivíduo (se a quantidade de AD encontrada é compatível com a conclusão de morte por intoxicação) ou para explicar o seu comportamento em determinadas situações (a concentração encontrada poderá ter contribuído para a causa de morte).

A presente investigação, segundo apurado, é o primeiro estudo sobre a presença de antidepressivos em casos de Suicídio e Não Suicídio, em Portugal. A falta de informação sobre estudos semelhantes é uma condicionante em termos de possíveis conclusões. Um ponto crucial desta reflexão é questionar, desde logo, se os ADs aumentam o risco de comportamento suicidário acima do que é causado pela doença subjacente, a depressão major, ela própria a principal causa de suicídio. De acordo com os dados obtidos na presente investigação, constatou-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre os ADs e a etiologia médico-legal (Teste de Qui-Quadrado, $p < 0,001$). Porém, verificou-se que a presença de ADs no Homicídio, no Acidente Doméstico e no Suicídio apresenta uma percentagem superior ao esperado (15,5%, 16,2% e 30,0%, respetivamente), sendo o **Suicídio** a etiologia médico-legal com maior contribuição para as diferenças estatisticamente encontradas, apresentando o dobro do valor esperado.

Pelos resultados obtidos é possível constatar que, a preocupação demonstrada pela FDA e EMA relativamente à prescrição e ao consumo dos antidepressivos está, aparentemente, a surtir efeito na população jovem (<25 anos), alertando para a necessidade da continuidade de implementação de medidas preventivas na área de saúde mental e da extensão do Plano Nacional de Prevenção do Suicídio.

O diagnóstico precoce e um adequado tratamento da depressão constituem estratégias importantes de prevenção do suicídio, uma vez que as consequências do não tratamento da

depressão são mais graves do que o tratamento com antidepressivos, na medida em que a depressão é a principal causa de suicídio. Posto isto, a prescrição de ADs a um indivíduo com depressão major moderada ou grave deve ser considerada uma boa prática na prevenção do suicídio devendo, conseqüentemente, ser assegurada uma cuidadosa monitorização do comportamento suicidário, principalmente nas primeiras 3 a 4 semanas.

Tendo em conta os resultados obtidos e a pertinência deste estudo, em trabalhos futuros seria interessante investigar a associação entre os casos post-mortem de Suicídio positivos para ADs e o período de latência farmacológico (≤ 3 a 4 semanas ou > 4 semanas). De igual modo, seria interessante estudar a presença de ADs em Suicídio, a nível nacional, para apurar a realidade portuguesa e ser possível comparar com outros países. Outra abordagem para trabalhos futuros seria a adoção de um período temporal maior (por exemplo, 10 anos), de forma a beneficiar de uma amostra com um maior número de casos por AD sendo, deste modo, possível averiguar se existe uma associação entre a concentração obtida de um dado AD (terapêutica ou tóxica) e a etiologia médico-legal, o que não foi possível no presente trabalho. Além do mais, seria de extrema importância, em investigações futuras, efetuar uma eventual reavaliação/adaptação/evolução das tabelas com valores de referência em contexto terapêutico, tóxico e letal, para amostras de sangue total post-mortem, considerando, inclusivamente, os dados obtidos na casuística do INMLCF, I.P., representativos da realidade do país.

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

- Aguiar, C. C., Castro, T. R., Carvalho, A. F., Vale, O. C., Sousa, F. C., & Vasconcelos, S. M. (2011). Drogas antidepressivas. *Acta Medica Portuguesa*, 24(1), 91–98.
- Amundsen, I., Øiestad, Å. M. L., Ekeberg, D., & Kristoffersen, L. (2013). Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 927, 112–123.
- Anderson, W. H. (2003). Therapeutic Drugs II: Antidepressants. In B. Levine (Ed.), *Principles of Forensic Toxicology* (2nd Ed., pp. 297–314). AACCPress.
- Antidepressants and the risk of suicidal behavior. (2017). Retrieved January 17, 2019, from <http://vcoy.virginia.gov/documents/collection/024 Antidepressants3.pdf>
- Anttila, S. A. K., & Leinonen, E. V. J. (2001). A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. *CNS Drug Reviews*, 7(3), 249–264.
- Aronson, J. (2016). *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition): The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Tricyclic antidepressants* (16th ed). Elsevier Science. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444537171015924>
- Assembleia da República. (2004). Lei n.º45/2004: Diário da República n.º 195/2004, Série I-A de 2004-08-19. Retrieved January 25, 2019, from <https://dre.pt/pesquisa/-/search/480519/details/maximized>
- Bernardes, A. C. A., Chorilli, M., & Oshima-Franco, Y. (2005). Intoxicação medicamentosa no idoso. *Revista Em Saúde*, 7(15), 55–63.
- Bessa Peixoto, A., Correira, L. M., & Bessa, J. (2018). Psicofarmacologia da depressão. In *Manual de Psicofarmacologia na Prática Clínica* (1ª Edição, pp. 71–86). Lisboa: LIDEL.
- Bonita, R., Beaglehole, R., & Kjellström, T. (2010). Tipos de Estudo. In *Epidemiologia Básica* (2ª Ed., p. 44). São Paulo: Santos Editora.
- Boyd, A., Van de Velde, S., Pivette, M., ten Have, M., Florescu, S., O'Neill, S., ... Kovess-Masféty, V. (2015). Gender differences in psychotropic use across Europe: Results from a large cross-sectional, population-based study. *European Psychiatry*, 30(6), 778–788.

- BRATS. (2012). Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia Em Saúde*, (18), 1–35.
- Bravo, F., Zambra, C., Venegas, K., Rios, D., Calderon, P. B., & Benites, J. (2013). Forensic cases in the north of Chile: Determination of antidepressant drugs in human whole blood. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 58(2), 1733–1736.
- Bushnell, G. A., Stürmer, T., Swanson, S. A., White, A., Azrael, D., Pate, V., & Miller, M. (2016). Dosing of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adults before and after the FDA black-box warning HHS Public Access Author manuscript. *Psychiatr Serv*, 67(3), 302–309.
- Calabuig, J. A. G., & Grifo, M. S. G. (2004). Intoxicaciones por medicamentos. In *Medicina Legal Y Toxicología* (6ª Ed., pp. 793–800). Barcelona: Masson.
- Callegari-Jacques, S. M. (2003a). Distribuição qui-quadrado. In *Bioestatística: princípios e aplicações* (pp. 129–143). Porto Alegre: Artmed.
- Callegari-Jacques, S. M. (2003b). Distribuição T. In *Bioestatística: princípios e aplicações* (pp. 62–67). Porto Alegre: Artmed.
- Cañadas, E. V., Martínez, A. P., & Jerez, A. F. H. (2004). Investigación Toxicológica. In *Medicina Legal y Toxicología* (6ª Ed., pp. 686–690). Barcelona: Masson.
- Carvalho, Á. A. (2014). Plano Nacional de Prevenção do Suicídio. In *Suicídio e comportamentos autolesivos: dos conceitos à prática clínica* (p. 542). Lisboa: LIDEL.
- Castañera, A., Franco, J., & Dias, M. (2015). A problemática da interpretação das tabelas de referência em Toxicologia Forense. In *II Conferência do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses*. Coimbra.
- Cheung, K., Aarts, N., Noordam, R., Van Blijderveen, J. C., Sturkenboom, M. C., Rutter, R., ... Stricker, B. H. (2015). Antidepressant use and the risk of suicide: A population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 174, 479–484.
- Cibis, A., Mergl, R., Bramesfeld, A., Althaus, D., Niklewski, G., Schmidtke, A., & Hegerl, U. (2012). Preference of lethal methods is not the only cause for higher suicide rates in males. *Journal of Affective Disorders*, 136(1–2), 9–16.
- Cleare, A., Pariente, C. M., & Young, A. H. (2015). Evidence-based guidelines for treating

- depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 29(5), 459–525.
- Conwell, Y., Duberstein, P. R., & Caine, E. D. (2002). Risk factors for suicide in later life. *Biological Psychiatry*, 52(3), 193–204.
- Cooper, W. O., Callahan, S. T., Shintani, A., Fuchs, D. C., Shelton, R. C., Dudley, J. A., ... Ray, W. A. (2014). Antidepressants and Suicide Attempts in Children. *Pediatrics*, 133(2), 204–210.
- Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G., & Hippisley-cox, J. (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people : population based cohort study. *BMJ*, 343(d4551), 1–15.
- Courtet, P., & Lopez-Castroman, J. (2017). Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry*, 16(3), 317–318.
- Coutinho, D., Vieira, D. N., & Teixeira, H. M. (2011). Condução sob influência de Benzodiazepinas e Antidepressivos: Prescrição Médica e Abuso. *Acta Med Port* 2, 24(3), 431–438.
- Crisafulli, C., Fabbri, C., Porcelli, S., Drago, A., Spina, E., Ronchi, D. De, & Serretti, A. (2011). Pharmacogenetics of antidepressants, 2(February), 1–21.
- Dawling, S. (2011). Gas Chromatography. In *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* (4th Ed., pp. 634–674). London: Pharmaceutical Press.
- De Meester, A., Carbutti, G., Gabriel, L., & Jacques, J. M. (2001). Fatal overdose with trazodone: Case report and literature review. *Acta Clinica Belgica*, 56(4), 258–261.
- Direção-Geral da Saúde. (2011). *Prescrição de Antidepressivos* (No. 041/2011). Lisboa.
- Direção-Geral da Saúde. (2012). *Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto* (No. 034/2012). Lisboa.
- Direção-Geral da Saúde. (2017). Depressão e outras perturbações mentais comuns: enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes.
- Dold, M., & Kasper, S. (2017). Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21(1), 13–23.
- Drummer, O. H., & Gerostamoulos, J. (2002). Postmortem Drug Analysis: Analytical and

- Toxicological Aspects. *Therapeutic Drug Monitoring*, 24(2), 199–209.
- European Medicines Agency Press Office. (2004). CHMP meeting on Paroxetine and other SSRIs- Doc. Ref. EMEA/192570/2004. Retrieved January 19, 2019, from https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/chmp-meeting-paroxetine-other-ssris_en.pdf
- European Medicines Agency Press Office. (2005). European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents- Doc. Ref. EMEA/CHMP/128918/2005 corr. Retrieved January 19, 2019, from https://www.ema.europa.eu/documents/referral/european-medicines-agency-finalises-review-antidepressants-children-adolescents_en.pdf
- Félix da Costa, N., & Maltez, J. C. (2002). Depressão. In *Manual de Psiquiatria Clínica* (2ª, pp. 559–589). Lisboa: Gulbenkian, Fundação Calouste.
- Fernandes, M. A., Affonso, C. R. G., De Sousa, L. E. N., & De Medeiros, M. das G. F. (2012). Interações medicamentosas entre psicofármacos em um serviço especializado de saúde mental. *Revista Interdisciplinar NOVAFAPI*, 5(1), 9–15.
- Ferner, R. E. (2008). Post-mortem clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(4), 430–443.
- Ferreira, A. M. R., Borges, A., Rangel, R., Monsanto, P., Dias, M. J., & De Carvalho, M. C. D. (2008). Avaliação das intoxicações medicamentosas em Portugal. *Revista Da Faculdade de Ciências Da Saúde*, (5), 94–110.
- Flanagan, R. J. (2008). Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*, 23(Suppl 1), 43–51.
- Food and Drug Administration. (2004). Revisions to Product Labeling. Retrieved from <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM173233.pdf>
- Friedman, R. A. (2014). Antidepressants' Black-Box Warning — 10 Years Later. *New England Journal of Medicine*, 371(18), 1666–1668.
- Fronteira, I. (2013). Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos. *Acta Med Port* 2013, 26(2), 161–170.

- Furtado, C. (2014). Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). Retrieved December 21, 2018, from http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Estudo_psicofarmacos.pdf/c68ea85b-666f-4ba4-94e7-6edd98061f9f
- Furtado, C., Ribeirinho, M., & Gaspar, M. (2010). Análise da Evolução da Utilização de Psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2009. Retrieved December 21, 2018, from http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Estudo_psicofarmacos.pdf/c68ea85b-666f-4ba4-94e7-6edd98061f9f
- Garrido, P., Andrade, J., & Braz Saraiva, C. (2014). Psicoterapias. In *Depressão e Suicídio: um guia clínico nos cuidados de saúde primários* (p. 67). Lisboa: LIDEL.
- Gerostamoulos, D., Beyer, J., Staikos, V., Tayler, P., Woodford, N., & Drummer, O. H. (2012). The effect of the postmortem interval on the redistribution of drugs: A comparison of mortuary admission and autopsy blood specimens. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, 8(4), 373–379.
- Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., Marcus, S. M., Bhaumik, D. K., Erkens, J. A., ... Mann, J. J. (2007). Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 164(9), 1356–1363.
- Gibbons, R. D., Perrillon, M. C., Hur, K., Conti, R. M., Valuck, R. J., & Brent, D. A. (2015). Antidepressant Treatment and Suicide Attempts and Self-inflicted Injury in Children and Adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24(2), 208–214.
- Gomes, A. (2014). Abordagem da Enfermagem Forense nas intoxicações. In *Enfermagem Forense- Volume 2* (pp. 495–506). Lisboa: LIDEL.
- Gordon, M. S., & Melvin, G. A. (2014). Do antidepressants make children and adolescents suicidal? *Journal of Paediatrics and Child Health*, 50(11), 847–854.
- Gouveia de Oliveira, A. (2009). *Bioestatística, Epidemiologia e Investigação: teoria e aplicações*. Lisboa: LIDEL.
- Greene, R., & Harris, N. (2008). Central Nervous system. In *Pathology and Therapeutics for Pharmacists: A basic for clinical pharmacy practice* (3rd ed, pp. 385–403). London:

Pharmaceutical Press.

- Gualano, M. R., Bert, F., Mannocci, A., La Torre, G., Zeppegno, P., & Siliquini, R. (2014). Consumption of Antidepressants in Italy: Recent Trends and Their Significance for Public Health. *Psychiatric Services, 65*(10), 1226–1231.
- Guerreiro, D. F., & Sampaio, D. (2013). Comportamentos autolesivos em adolescentes: uma revisão da literatura com foco na investigação em língua portuguesa. *Revista Portuguesa de Saude Publica, 31*(2), 213–222.
- Guimarães, S. (2014). Interações farmacológicas. In *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia* (6ª Edição, pp. 824–828). Porto: Porto Editora.
- Gupta, S., Gersing, K. R., Erkanli, A., & Burt, T. (2016). Antidepressant Regulatory Warnings, Prescription Patterns, Suicidality and Other Aggressive Behaviors in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Psychiatric Quarterly, 87*(2), 329–342.
- Gusmão, R., Quintão, S., McDaid, D., Arensman, E., Van Audenhove, C., Coffey, C., ... Hegerl, U. (2013). Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. *PLoS ONE, 8*(6).
- Halfin, A. (2007). *Depression: The benefits of early and appropriate treatment. American Journal of Managed Care* (Vol. 13).
- Hall, W. D., & Lucke, J. (2006). How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 40*(11–12), 941–950. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006507841>
- Hammad, T. A., Laughren, T., & Racoosin, J. (2006). Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry, 63*(3), 332–339.
- Healy, D., & Aldred, G. (2005). Antidepressant drug use & the risk of suicide. *International Review of Psychiatry, 17*(3), 163–172.
- Heam, W. L. (2000). Toxicology: Interpretation of results. In *Encyclopedia of Forensic Sciences* (pp. 1391–1397). San Diego: Academic Press.

- Hegerl, U., & Heinz, I. (2018). Reflections on causes of suicidal behaviour. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 1–4.
- Hodgson, K., Tansey, K., Dernovšek, M. Z., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W., ... McGuffin, P. (2014). Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *Journal of Psychopharmacology*, 28(2), 133–141.
- Horstmann, S., & Binder, E. B. (2009). Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, 124(1), 57–73.
- INFARMED. (2004). Reunião do CHMP sobre Paroxetina e outros Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina - Circular Informativa N.º 134/CA. Retrieved January 19, 2019, from <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca>
- INFARMED. (2005a). Conclusão da reavaliação da segurança da utilização de antidepressivos em crianças e adolescentes pela Agência Europeia de Medicamentos- Circular Informativa N.º 044/CA. Retrieved January 19, 2019, from <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca>
- INFARMED. (2005b). Decisão da Comissão Europeia relativa à segurança e eficácia dos antidepressivos em crianças e adolescentes- Circular Informativa N.º113/CA. Retrieved January 19, 2019, from <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca>
- INFARMED. (2008). Antidepressivos: Nova Informação Incluída nos RCM* Advertências e precauções especiais de utilização. Efeitos indesejáveis- Boletim de Farmacovigilância volume 12, n.º2, 2º semestre. Retrieved January 20, 2019, from http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/boletim-de-farmacovigilancia/anos-anteriores
- INFARMED. (2012). Interações Medicamentosas em Idosos em Ambulatório. *Boletim de Farmacovigilância*, 16(4).
- INFARMED. (2016). Prontuário Terapêutico online. Retrieved January 8, 2019, from <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
- INFARMED, I. P. (2018). *Pedido de dados de Consumo de Medicamentos*.
- Instituto Nacional de Estatística, I. P. (n.d.). Lesões autoprovocadas intencionalmente e sequelas. Retrieved May 16, 2019, from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes

- Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses. (2013). Norma Procedimental: Recomendações para a colheita e acondicionamento de amostras em toxicologia forense. Retrieved January 25, 2019, from <http://www.inmlcf.mj.pt/wdinmlWebsite/Data/file/OutrasInformacoes/PareceresOrientacoesServico/Normas/NP-INMLCF-009-Rev01.pdf>
- Jones, A. W., & Holmgren, A. (2009). Concentration distributions of the drugs most frequently identified in post-mortem femoral blood representing all causes of death. *Medicine, Science and the Law*, 49(4), 257–273.
- Jones, G. (2011). Postmortem Toxicology. In *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* (4th Editio, p. 177). London: Pharmaceutical Press.
- Kennedy, M. (2015). Interpreting postmortem drug analysis and redistribution in determining cause of death: a review. *Pathology and Laboratory Medicine International*, 7, 55–62.
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., Bhat, V., McIntyre, R. S., Vale, S., Blier, P., ... Uher, R. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*, 61(9), 540–560.
- Khraiwesh, A., Papoutsis, I., Nikolaou, P., Pistos, C., Spiliopoulou, C., & Athanaselis, S. (2011). Development and validation of an EI-GC/MS method for the determination of sertraline and its major metabolite desmethyl-sertraline in blood. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 879(25), 2576–2582.
- Kirkton, C., & McIntyre, I. M. (2006). Therapeutic and toxic concentrations of Mirtazapine. *J Anal Toxicol.*, 30(9), 687–691.
- Kok, R. M. (2013). What Is the Role of Medications in Late Life Depression? *Psychiatr Clin North Am*, 36(4), 597–605.
- Kölves, K., & de Leo, D. (2017). Suicide methods in children and adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26(2), 155–164.
- Korolkovas, A., & Burckhalter, J. H. (2008). Agentes Psicotrópicos. In *Química Farmacêutica* (pp. 223–249). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
- Kovess-Masfety, V., Boyd, A., van de Velde, S., de Graaf, R., Vilagut, G., Haro, J. M., ... Alonso, J. (2014). Are there gender differences in service use for mental disorders across

- countries in the european union? Results from the EU-world mental health survey. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 68(7), 649–656.
- Launiainen, T., & Ojanperä, I. (2014). Drug concentrations in post-mortem femoral blood compared with therapeutic concentrations in plasma. *Drug Testing and Analysis*, 6(4), 308–316.
- Launiainen, T., Rasanen, I., Vuori, E., & Ojanperä, I. (2011). Fatal venlafaxine poisonings are associated with a high prevalence of drug interactions. *International Journal of Legal Medicine*, 125(3), 349–358.
- Levine, B. (2003). Postmortem Forensic Toxicology. In *Principles of Forensic Toxicology* (2nd Ed., p. 5). AACCPress.
- Lewer, D., O'Reilly, C., Mojtabei, R., & Evans-Lacko, S. (2015). Antidepressant use in 27 European countries: Associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *British Journal of Psychiatry*, 207(3), 221–226.
- Licinio, J., & Wong, M. L. (2005). Depression, antidepressants and suicidality: A critical appraisal. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(2), 165–171.
- Linnert, K. (2012). Postmortem drug concentration intervals for the non-intoxicated state - A review. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 19(5), 245–249.
- Lopes, R., Yaphe, J., & Ribas, M. J. (2014). Prescrição de psicofármacos nos cuidados de saúde primários no Porto: estudo transversal. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 30, 368–376. Retrieved from <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/11401>
- Lopez-Munoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563–1586.
- Loureiro, A., Almendra, R., Costa, C., & Santana, P. (2018). Mortalidade por Suicídio nos Municípios de Portugal Continental: Evolução Espaço-temporal entre 1980 e 2015. *Acta Medica Portuguesa*, 31(1), 38–44.
- Madeira, N., & Craveiro, A. (2014). Tratamento psicofarmacológico. In *Depressão e Suicídio: um guia clínico nos cuidados de saúde primários* (pp. 105–128). Lisboa: LIDEL.

- Mann, J. J., Emslie, G., Baldessarini, R. J., Beardslee, W., Fawcett, J. A., Goodwin, F. K., ... Wagner, K. D. (2006). ACNP Task Force Report on SSRIs and Suicidal Behavior in Youth. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 473–492.
- Marcus M, Yasami MT, van Ommeren M, Chisholm D, & Saxena S. (2012). Depression, a global public health concern. Retrieved from http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf
- Martínez-Aguayo, J. C., Arancibia, M., Concha, S., & Madrid, E. (2016). Ten years after the FDA black box warning for antidepressant drugs: A critical narrative review. *Revista de Psiquiatria Clinica*, 43(3), 60–66.
- McIntyre, I. M., & Mallett, P. (2012). Sertraline concentrations and postmortem redistribution. *Forensic Science International*, 223(1–3), 349–352.
- McIntyre, I. M., Mallett, P., & Stabley, R. (2015). Postmortem distribution of trazodone concentrations. *Forensic Science International*, 251, 195–201.
- Methling, M., Krumbiegel, F., Hartwing, S., Parr, M. K., & Tsokos, M. (2019). Toxicological findings in suicides – frequency of antidepressant and antipsychotic substances. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, 15(1), 23–30.
- Mihanovic, M., Restek-Petrovic, B., Bodor, D., Molnar, S., Oreskovic, A., & Presecki, P. (2010). Suicidality and side effects of antidepressants and antipsychotics. *Psychiatria Danubina*, 22(1), 79–84. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2011641948>
- Mines, D., Hill, D., Yu, H., & Novelli, L. (2005). Prevalence of risk factors for suicide in patients prescribed venlafaxine, fluoxetine, and citalopram. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 14(6), 367–372.
- Ministérios das Finanças e da Administração Pública e da Justiça. (2007). Portaria n.º 522/2007: Diário da República n.º 83/2007, Série I de 2007-04-30. Retrieved February 8, 2019, from http://www.dgpj.mj.pt/DGPJ/sections/leis-da-justica/pdf-portaria/p-522-2007/downloadFile/file/P_522_2007.pdf?nocache=1180970037.16
- Möller, H. J. (2006). Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in

- depressive patients? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(8), 476–496.
- Monnin, J., Thiemard, E., Vandiel, P., Nicolier, M., Tio, G., Courtet, P., ... Haffen, E. (2012). Sociodemographic and psychopathological risk factors in repeated suicide attempts: Gender differences in a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 136(1–2), 35–43.
- Monzurul, A. R. (2016). Black-Box Warning for Antidepressants. *MOJ Bioequivalence & Bioavailability*, 2(1), 1.
- Moore, K. A., Smith, M., Saki, S., Schames, J., & Smialek, J. E. (1999). Tissue Distribution of Mirtazapine (Remeron) in Postmortem Cases. *Journal of Analytical Toxicology*, 23(6), 541–543.
- Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(SUPPL.), 9–13.
- Musshoff, F., Stamer, U. M., & Madea, B. (2010). Pharmacogenetics and forensic toxicology. *Forensic Science International*, 203(1–3), 53–62.
- Nedahl, M., Johansen, S. S., & Linnet, K. (2018). Reference brain/blood concentrations of citalopram, duloxetine, mirtazapine and sertraline. *Journal of Analytical Toxicology*, 42(3), 149–156.
- Noordam, R., Aarts, N., Verhamme, K. M., Sturkenboom, M. C. M., Stricker, B. H., & Visser, L. E. (2015). Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: A dynamic population-based study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(3), 369–375.
- Nunes, A. M. (2018). Suicídio em Portugal: um retrato do país. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 67(1), 25–33.
- O'Donnell, J. M., & Shelton, R. C. (2012). Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade. In L. Brunton, B. Knollmann, & B. Chabner (Eds.), *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gillman* (12ª Ed., pp. 397–415). McGraw Hill.
- OECD/EU. (2016). Health at a Glance: Europe 2016- State of Health in the EU cycle.

- OECD/EU. (2018). Health at a Glance: Europe 2018- State of Health in the EU Cycle.
- OECD. (2017). Health at a Glance 2017: OECD Indicators.
- Øiestad, A. M. L., Karinen, R., Rogde, S., Nilsen, S., Eldor, K. B. B., Brochmann, G. W., ... Vindenes, V. (2018). Comparative study of postmortem concentrations of antidepressants in several different matrices. *Journal of Analytical Toxicology*, 42(7), 446–458.
- Olson, K. R. (2012). Antidepressants, Tricyclic. In *Poisoning & Drug Overdose* (6th ed., p. 97). McGraw-Hill.
- Osterhoudt, K. C., & Penning, T. M. (2012). Toxicidade por fármacos e envenenamento. In L. Brunton, B. Knollmann, & B. Chabner (Eds.), *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gillman* (12ª Ed., pp. 73–87). McGraw Hill.
- Papoutsis, I., Khraiweh, A., Nikolaou, P., Pistos, C., Spiliopoulou, C., & Athanaselis, S. (2012). A fully validated method for the simultaneous determination of 11 antidepressant drugs in whole blood by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 70, 557–562.
- Paulino, M., Viegas, F., Costa, J. F., & Pereira, C. P. (2012). A Complementaridade de Perspetivas na Investigação do Suicídio: a Psicologia, a Medicina Legal e a Criminalística. In *Profiling, Vitimologia e Ciências Forenses- Perspetivas Atuais* (p. 53). Lisboa: FACTOR.
- Pélissier-Alicot, A. L., Gaulier, J. M., Champsaur, P., & Marquet, P. (2003). Mechanisms Underlying Postmortem Redistribution of Drugs: A Review. *Journal of Analytical Toxicology*, 27(8), 533–544.
- Penn, E., & Tracy, D. K. (2012). The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(5), 179–188.
- Pessoa Gil, N. (2014). Psicofarmacologia. In *Suicídio e comportamentos autolesivos: dos conceitos à prática clínica* (p. 175). Lisboa: LIDEL.
- Pires, A. M. (2019). Programa Nacional para a Saúde Mental-Plano de Prevenção do Suicídio. In Sociedade Portuguesa de Suicidiologia (Ed.), *XVIII Simpósio da Sociedade Portuguesa de Suicidiologia*. Beja.

- PORDATA. (2019). Óbitos por algumas causas de morte por 100 mil habitantes. Retrieved February 22, 2019, from <https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+por+100+mil+habitantes-1987-235724>
- Potter, W. Z., & Hollister, L. E. (2007). Agentes Antidepressivos. In A. J. Trevor & B. G. Katzung (Eds.), *Farmacologia Básica & Clínica* (10^a Ed., pp. 425–437). São Paulo: McGraw-Hill.
- Programa Nacional para a Saúde Mental. (2013). *Plano Nacional de Prevenção do Suicídio 2013/2017*. (Direção-Geral da Saúde, Ed.). Lisboa.
- Programa Nacional para a Saúde Mental. (2017). *Programa Nacional para a Saúde Mental 2017*. (Direção-Geral da Saúde, Ed.). Lisboa.
- Programa Nacional para a Saúde Mental e Direção de Serviços de Informação e Análise. (2013). Portugal: Saúde Mental em números – 2013. Retrieved December 1, 2018, from <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-saude-mental-em-numeros-2013.aspx>
- Pruckner, N., & Holthoff-Detto, V. (2017). Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression—a review and clinical approach. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(6), 661–667.
- Ramôa, A. F. da S., Soares, C., Castanheira, J., Siqueira, J., Fernandes, N., & Azenha, S. (2017). Comportamentos suicidários: caracterização e discussão de fatores de vulnerabilidade. *Revista Port Med Geral Fam*, 33, 321–332.
- Rang, H., Flower, R., Henderson, G., & Ritter, J. (2011a). Fármacos Antidepressivos. In *Rang & Dale-Farmacologia* (7th ed., pp. 564–583). ELSEVIER.
- Rang, H., Flower, R., Henderson, G., & Ritter, J. (2011b). Variação individual e interação entre fármacos. In *Rang & Dale-Farmacologia* (pp. 689–698). 7th: Elsevier.
- Rangel, R. (2004). Toxicologia Forense. Retrieved January 25, 2019, from <https://www.yumpu.com/pt/document/read/31306788/nocoos-gerais-sobre-outras-ciencias-forenses-plano-de-estudos-do>
- Reis, M., Aamo, T., Ahlner, J., & Druid, H. (2007). Reference concentrations of antidepressants. A compilation of postmortem and therapeutic levels. *Journal of Analytical Toxicology*, 31(5), 254–264.

- Remísio, É., Aguiar, P., & Vaz, A. F. (2002). Evolução do consumo de antidepressivos em Portugal continental de 1995 a 2001: impacto das medidas reguladoras. Retrieved January 8, 2019, from <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/utilizacao-e-despesa/estudos-medicamentos-por-grupo-terapeutico>
- Repetto, M. (2009). El análisis químico-toxicológico. In *Toxicología Fundamental* (4ª Ed., pp. 494–519). Madrid: Diaz de Santos.
- Repetto, MR, & Repetto, M. (2015). Tabla de concentraciones de xenobióticos en fluidos biológicos humanos como referencia para el diagnóstico toxicológico. Retrieved January 25, 2019, from <http://busca-tox.com/13conc/Tabla de Concentraciones de Xenobioticos en fluidos biologicos como referencia para el diagnostico toxicologico Repetto.pdf>
- Rey, J. M. (2005). Children, serotonin and suicide. *Australian Prescriber*, 28(5), 111–113.
- Rissanen, I., Jääskeläinen, E., Isohanni, M., Koponen, H., Joukamaa, M., Alaräisänen, A., & Miettunen, J. (2014). Use of antidepressant medication and suicidal ideation—the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Human Psychopharmacology*, 29(6), 559–567.
- Rodda, K. E., & Drummer, O. H. (2006). The redistribution of selected psychiatric drugs in post-mortem cases. *Forensic Science International*, 164(2–3), 235–239.
- Rojas, E. (2007). Tratamento das depressões. In *Adeus Depressão* (pp. 269–271). D'Hoje, Livros.
- Sandra, P. J. F. (2001). Gas Chromatography. In H. Giinzler & A. Williams (Eds.), *Handbook of Analytical Techniques* (1st Ed., pp. 199–258). Germany: WILEY-VCH.
- Santana, P., Costa, C., Cardoso, G., Loureiro, A., & Ferrão, J. (2015). Suicide in Portugal: Spatial determinants in a context of economic crisis. *Health and Place*, 35, 85–94.
- Santos, A. (2003). *Medicina Legal/Tanatologia Forense* (2003/2004). *Introdução*. Porto. Retrieved from <http://www.dgsi.pt/bpjl.nsf/0/7141345c6a6dd2518025710d00592b99?OpenDocument>
- Santos, Jorge Costa. (2014). Métodos de Suicídio. In *Suicídio e comportamentos autolesivos: dos conceitos à prática clínica* (pp. 145–156). Lisboa: LIDEL.
- Santos, José Carlos, & Madeira, N. (2014). Prevenção do Suicídio. In *Depressão e Suicídio: um guia clínico nos cuidados de saúde primários* (pp. 131–141). Lisboa: LIDEL.

- Saukko, P., & Knight, B. (2004a). Poisoning and the pathologist. In *Knight's Forensic Pathology* (3rd ed., pp. 541–551). London: Arnold.
- Saukko, P., & Knight, B. (2004b). Poisoning by medicines. In *Knight's Forensic Pathology* (3rd ed., pp. 570–576). London: Arnold.
- Saunders KE, & Hawton K. (2009). The role of psychopharmacology in suicide. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 18(3), 172–178.
- Schulz, M., & Schmoldt, A. (2003). Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie*, 58(7), 447–474.
- Sheehan, C. M., Rogers, R. G., & Boardman, J. D. (2015). Postmortem presence of drugs and method of violent suicide. *Journal of Drug Issues*, 45(3), 249–262.
- Shields, L. B. E., Hunsaker, D. M., Iii, J. C. H., & Ward, M. K. (2006). Toxicologic Findings in Suicide: A 10-Year Retrospective Review of Kentucky Medical Examiner Cases. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 27(2), 106–112.
- Silva, M., & Sampaio, D. (2011). Antidepressivos e suicídio nos adolescentes. *Acta Medica Portuguesa*, 24(4), 603–612.
- Singh, T., Prakash, A., Rais, T., & Kumari, N. (2009). Decreased Use of Antidepressants in Youth After US Food and Drug Administration Black Box Warning. *Psychiatry (Edgmont)*, 6(10), 30–34.
- Skopp, G. (2004). Preanalytic aspects in postmortem toxicology. *Forensic Science International*, 142(2–3), 75–100.
- Soares da Silva, P. (2014). Antidepressores. In *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (6ª Ed., pp. 165–174). Porto: Porto Editora.
- Stimpfl, T. (2011). Extraction. In *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* (4th Ed., p. 467). London: Pharmaceutical Press.
- Stone, M., Laughren, T., Jones, M. L., Levenson, M., Holland, P. C., Hughes, A., ... Rochester, G. (2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: Analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 339(7718), 1–10.
- Tarelho, S., Castro, A., Costa, P., Melo, P., Quinta, M. J., & Franco, J. M. (2015). Reflexão: Consumo de Antidepressivos vs Suicídio. In *II Conferência do Instituto Nacional de*

- Telepchak, M. J., August, T. F., & Chaney, G. (2004a). Introduction to Solid Phase Extraction. In *Forensic and clinical applications of solid phase extraction* (pp. 1–7). New Jersey: Humana Press.
- Telepchak, M. J., August, T. F., & Chaney, G. (2004b). Strategies for the Use of Solid Phase Extraction. In *Forensic and clinical applications of solid phase extraction* (p. 91). New Jersey: Humana Press.
- Telles-Correia, D., Guerreiro, D. F., Oliveira, S., & Figueira, M. L. (2007). Diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os SSRI: Implicações na prática clínica. *Acta Medica Portuguesa*, 20(2), 167–174.
- TIAFT. (2004). TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. Retrieved January 25, 2019, from <https://www.yumpu.com/en/document/view/13423269/tiaft-reference-blood-level-list-of-therapeutic-and-toxic-gtfch>
- Tiihonen, J., Lonqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Tanskanen, A., & Haukka, J. (2006). Antidepressants and the Risk of Suicide, Attempted Suicide, and Overall Mortality in a Nationwide Cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 63(12), 1358–1367.
- Titier, K., Castaing, N., Le-Déodic, M., Le-Bars, D., Moore, N., & Molimard, M. (2007). Quantification of tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry in whole blood. *Journal of Analytical Toxicology*, 31(4), 200–207.
- Truta, L., Castro, A. L., Tarelho, S., Costa, P., Sales, M. G. F., & Teixeira, H. M. (2016). Antidepressants detection and quantification in whole blood samples by GC–MS/MS, for forensic purposes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 128, 496–503.
- Turnipseed, B., & Magid, M. (2008). Antidepressants and suicide risk: considerations in treating patients with major depression. *Hospital Physician*, 44(5), 15–21. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=105645983&site=ehost-live>
- Uges, D. R. ., & Conemans, J. M. . (2000). Antidepressants and antipsychotics. In M. J. Bogusz (Ed.), *Handbook of Analytical Separations- Volume 2: Forensic Science* (1st Ed., pp. 229–257). Germany: Elsevier.

- Van de Velde, S., Huijts, T., Bracke, P., & Bamba, C. (2013). Macro-level gender equality and depression in men and women in Europe. *Sociology of Health and Illness*, 35(5), 682–698.
- Värnik, P., Sisask, M., Värnik, A., Arensman, E., Van Audenhove, C., van der Feltz-Cornelis, C. M., & Hegerl, U. (2012). Validity of suicide statistics in Europe in relation to undetermined deaths: Developing the 2-20 benchmark. *Injury Prevention*, 18(5), 321–325.
- Värnik, P., Sisask, M., Värnik, A., Laido, Z., Meise, U., Ibelshäuser, A., ... Hegerl, U. (2010). Suicide registration in eight European countries: A qualitative analysis of procedures and practices. *Forensic Science International*, 202(1–3), 86–92.
- Viana, C., Casella, M., Costa, T., Frade, P., Gonçalves, F., Mestre, C., ... Santos, J. . (2013). Incidental toxicological findings in suicide cases at lisbon- what hides behind the “obvious”? In *51st Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT)*. Funchal, Madeira.
- Wasserman, D., Cheng, Q., & Jiang, G.-X. (2005). Global suicide rates among young people aged 15-19. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 4(2), 114–120.
- Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & Dipiro, C. V. (2009). Major Depressive Disorder. In *Pharmacotherapy Handbook* (7th Ed., pp. 778–798). McGraw-Hill Medical.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2018). Definition of the defined daily dose (DDD). Retrieved December 21, 2018, from https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
- Wiese, B. S. (2011). Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly. *BC Medical Journal*, 53(7), 341–347.
- Wille, S. (2008). *Quantitative analysis of new generation antidepressants using gas chromatography-mass spectrometry: Applications in clinical and forensic toxicology*. Doctor Thesis, Ghent University. Retrieved from <https://biblio.ugent.be/publication/4333479/file/8500066.pdf>
- Wille, S., De Letter, E., Piette, M. H., Van Overschelde, L. K., Van Peteghem, C. H., & Lambert, W. E. (2009). Determination of antidepressants in human postmortem blood, brain tissue, and hair using gas chromatography-mass spectrometry. *International Journal of Legal*

Medicine, 123(6), 451–458.

Winek, C., Wahba, W., Winek Jr, C., & Balzer, T. (2001). Drug and Chemical Blood-Level Data 2001. *Forensic Science International*, 122(2–3), 107–123.

World Health Organization. (2002). Suicide Prevention in Europe: the WHO European monitoring survey on national suicide prevention programmes and strategies. Retrieved December 12, 2018, from <http://www.who.int/iris/handle/10665/107452>

World Health Organization. (2005). *World report on violence and health: summary*. Geneva.

World Health Organization. (2009). Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. Retrieved January 10, 2019, from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44095/9789241547697_eng.pdf;jsessionid=7C59CBDD892B3E936C006CF77FEA489B?sequence=1

World Health Organization. (2013). WHO Mental Health Plan 2013-2020. Retrieved December 19, 2018, from http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89966/9789241506021_eng.pdf;jsessionid=72D48E3375811374EF549C63C17FDF94?sequence=1

World Health Organization. (2014). Preventing suicide: a global imperative. Retrieved December 17, 2018, from https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/

World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Retrieved November 10, 2018, from https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/

Yarema, M., & Becker, C. (2005). Key concepts in postmortem drug redistribution. *Clin Toxicol (Phila)*, 43(4), 235–241. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16035199>

Zilg, B., Thelander, G., Giebe, B., & Druid, H. (2017). Postmortem blood sampling—Comparison of drug concentrations at different sample sites. *Forensic Science International*, 278, 296–303.

ANEXOS

Anexo I - Tabela com os valores de referência terapêuticos, tóxicos e letais dos Antidepressivos de acordo com a literatura (ng/mL).

ADs	[] terapêutica				[] tóxica				[] letal			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Amitriptilina	50-300 ^{b)}	50-200	50-300 ^{c)}	120-250	—	300-500 ^{a)}	500-600 ^{c)}	>500	—	2000	1500-2000 ^{c)}	—
Citalopram	20-200 ^{c)}	10-200(300) ^{a)}	50-110 ^{c)}	81-160	—	400 ^{a)}	220 ^{c)}	—	500 ^{c)}	5000	5000-6000 ^{c)}	240-1300
Clomipramina	20-(90-250) ^{b)}	20-200 ^{a)}	20-(90-250)-40 ^{c)}	100-450	—	400 ^{a)}	400-600 ^{c)}	—	—	1000	1000-2000 ^{c)}	—
Dotiepinga	20-150(400) ^{b)}	17-100(400) ^{a)}	20-100 ^{c)}	17-420	800 ^{b)}	800 ^{a)}	300-800 ^{c)}	—	1000(5000-19000) ^{b)}	1100	1000 ^{c)}	300-2500
Fluoxetina	150-500 ^{b)}	100-500 ^{a)}	120-500 ^{c)}	90-400	2000 ^{b)}	1000 ^{a)}	1000 ^{c)}	—	1300-6800 ^{b)}	[6000]	6000 ^{c)}	1300-6800
Fluvoxamina	50-250 ^{b)}	40-400	60-230 ^{c)}	31-87	650 ^{b)}	650 ^{a)}	500-650; 1970 ^{c)}	—	—	[3400-10000]	2800 ^{c)}	—
Imipramina	45-150 ^{b)}	40-150(300) ^{a)}	50-350 ^{c)}	150-250	400-500 ^{b)}	300-1000 ^{a)}	500-1000 ^{c)}	—	2000 ^{b)}	1000	1500-2000 ^{c)}	—
Maprotilina	[75-250(100-600)] ^{b)}	50-550	75-1300 ^{c)}	50-718	300-800 ^{b)}	300 ^{a)}	(220)500-1000 ^{c)}	240-800	1000-5000 ^{b)}	1300	1000-5000 ^{c)}	2000-13000
Mianserina	15-70(140) ^{b)}	0-50(100) ^{a)}	15-70 ^{c)}	10-160	50-5000 ^{b)}	100-500 ^{a)}	140; 250-500 ^{c)}	110-500	—	100	—	100-2600
Mirtazapina	20-100(300) ^{b)}	20-100 ^{a)}	30-80(300) ^{c)}	39-180	—	1300-2300 ^{a)}	1000-2000; 2300 ^{c)}	—	—	—	—	—
Nortriptilina	(50) 75-250 ^{b)}	50-200(300) ^{a)}	20-200(50-150) ^{c)}	50-375	> 250 ^{b)}	200 ^{a)}	300; 500 ^{c)}	500	1000-3000 ^{b)}	10000	1000-3000 ^{c)}	13000
Paroxetina	10-70(100); 15-150(250) ^{b)}	0-50(250) ^{a)}	<10-50(120) ^{c)}	31-62	350-400 ^{b)}	350 ^{a)}	350-400 ^{c)}	—	—	4000	3700; 4000 ^{c)}	1400-3400
Sertralina	50-250(500) ^{b)}	50-250(300) ^{a)}	(10)-50-250 ^{c)}	55-250	290*	300 ^{a)}	290 ^{c)}	—	—	400	1600; 3000 ^{c)}	—
Trazodona	50-250; 300-1500; 1500-2500 ^{b)}	300-1500(2500) ^{a)}	700-1000 ^{c)}	700-4890	4000 ^{b)}	2400 ^{a)}	1200; 3000-4000 ^{c)}	—	12000-15000 ^{b)}	15000	12000-15000 ^{c)}	15000
Trimipramina	10-300 ^{b)}	10-300(500) ^{a)}	10-300 ^{c)}	10-300	500 ^{b)}	500 ^{a)}	600 ^{c)}	—	8700*	2500	1700-8200 ^{c)}	8700-12000
Venlafaxina	+ 250-750 ^{b)}	40-150(750) ^{a)}	100-400 ^{c)}	70-3930	1000-1500 ^{b)}	6000 ^{c)}	1000-1500 ^{c)}	—	6600*	45000	6100-24000 ^{c)}	—

Referências: 1 (TIAFT, 2004); 2 (MR Repetto & Repetto, 2015); 3 (Schulz & Schmoldt, 2003) e 4 (Winek et al., 2001).

Notas: a) Soro-Plasma; b) Soro; c) Plasma; *Case report; += somatório; ()=indicam concentrações que podem ser alcançadas em certas situações especiais;

[]= caso isolado (baixa representatividade).

Anexo II - Valores de referência terapêuticos, tóxicos e letais dos Antidepressivos considerados neste estudo (ng/mL).

Substância ativa	[] terapêutica	[] tóxica	[] letal
Amitriptilina	<300	300-1500	>1500
Citalopram	<300	300-500	>500
Clomipramina	<400	400-1000	>1000
Dotiepina	<400	400-800	>800
Fluoxetina	<500	500-1000	>1000
Fluoxamina	<400	400-1970	>1970
Imipramina	<300	300-1000	>1000
Maprotilina	<600	600-1000	>1000
Mianserina	<100	100-140	>140
Mirtazapina	<300	300-2300	>2300
Nortriptilina	<250	250-500	>500
Paroxetina	<250	250-400	>400
Sertralina	<300	300-400	>400
Trazodona	<1200	1200-4000	>4000
Trimipramina	<500	500-600	>600
Venlafaxina	<750	750-1500	>1500

Anexo III - Rastreo e confirmação qualitativa/quantificação de substâncias medicamentosas em sangue total.

Pesquisa de substâncias medicamentosas (GC-MS)

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não pesquisado	1225	13,3	13,3	13,3
	Positivo	3077	33,4	33,4	46,7
	Negativo	4911	53,3	53,3	100,0
	Total	9213	100,0	100,0	

Confirmação qualitativa/Quantificação de substâncias medicamentosas (GC-MS)

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não pesquisado	6387	69,3	69,3	69,3
	Positivo	2463	26,7	26,7	96,1
	Negativo	363	3,9	3,9	100,0
	Total	9213	100,0	100,0	

Negativo:
 $9213 - (1225 + 2463) = 5525$

Anexo IV - Distribuição das quantificações efetuadas por cada AD em função da etiologia médico-legal.

ADs	SUIC	ACD	AT	AV	HOM	IND/SI	Casos positivos
Amitriptilina	12	5	1	8	0	44	70 (4,0%)
Citalopram	60	10	2	12	4	109	197 (11,2%)
Clomipramina	23	3	0	4	0	22	52 (3,0%)
Dotiepina	5	2	1	2	0	7	17 (1,0%)
Fluoxetina	50	6	0	20	5	107	188 (10,7%)
Fluvoxamina	8	1	1	1	0	14	25 (1,4%)
Imipramina	0	0	0	0	0	3	3 (0,2%)
Maprotilina	3	1	0	2	0	2	8 (0,5%)
Mianserina	18	2	0	0	1	28	49 (2,8%)
Mirtazapina	107	7	1	23	0	145	283 (16,2%)
Nortriptilina	0	0	0	2	0	0	2 (0,1%)
Paroxetina	19	5	0	6	0	25	55 (3,1%)
Sertralina	86	24	3	26	5	188	332 (19,0%)
Trazodona	98	10	1	22	2	178	311 (17,8%)
Trimipramina	2	0	0	1	0	3	6 (0,3%)
Venlafaxina	77	4	1	9	1	61	153 (8,7%)
Total	568	80	11	138	18	936	1751 (100%)

Anexo V - Distribuição dos casos post-mortem por antidepressivo de acordo com os valores de referência [Teste de Qui-quadrado].

		Amitríptilina			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	10	0	2	12
		% do Total	14,3%	0,0%	2,9%	17,1%
	Negativo	Contagem	44	13	1	58
		% do Total	62,9%	18,6%	1,4%	82,9%
Total		Contagem	54	13	3	70
		% do Total	77,1%	18,6%	4,3%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	7,942 ^a	2	,019
Razão de verossimilhança	8,571	2	,014
Associação Linear por Linear	,193	1	,660
N de Casos Válidos	70		

a. 3 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,51.

		Citalopram			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	42	10	8	60
		% do Total	21,3%	5,1%	4,1%	30,5%
	Negativo	Contagem	86	25	26	137
		% do Total	43,7%	12,7%	13,2%	69,5%
Total		Contagem	128	35	34	197
		% do Total	65,0%	17,8%	17,3%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	1,164 ^a	2	,559
Razão de verossimilhança	1,199	2	,549
Associação Linear por Linear	1,157	1	,282
N de Casos Válidos	197		

a. 0 células (0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 10,36.

		Clomipramina			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	11	6	6	23
		% do Total	21,2%	11,5%	11,5%	44,2%
	Negativo	Contagem	23	5	1	29
		% do Total	44,2%	9,6%	1,9%	55,8%
Total		Contagem	34	11	7	52
		% do Total	65,4%	21,2%	13,5%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	7,303 ^a	2	,026
Razão de verossimilhança	7,688	2	,021
Associação Linear por Linear	7,102	1	,008
N de Casos Válidos	52		

a. 3 células (50,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 3,10.

		Dotiepipina			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	2	1	2	5
		% do Total	11,8%	5,9%	11,8%	29,4%
	Negativo	Contagem	8	2	2	12
		% do Total	47,1%	11,8%	11,8%	70,6%
Total		Contagem	10	3	4	17
		% do Total	58,8%	17,6%	23,5%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	1,266 ^a	2	,531
Razão de verossimilhança	1,225	2	,542
Associação Linear por Linear	1,188	1	,276
N de Casos Válidos	17		

a. 5 células (83,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,88.

Anexo V (Continuação) - Distribuição dos casos post-mortem por antidepressivo de acordo com os valores de referência [Teste de Qui-quadrado].

		Fluoxetina			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	33	11	6	50
		% do Total	17,6%	5,9%	3,2%	26,6%
	Negativo	Contagem	100	30	8	138
		% do Total	53,2%	16,0%	4,3%	73,4%
Total		Contagem	133	41	14	188
		% do Total	70,7%	21,8%	7,4%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	2,114 ^a	2	,347
Razão de verossimilhança	1,940	2	,379
Associação Linear por Linear	1,536	1	,215
N de Casos Válidos	188		

a. 1 células (16,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 3,72.

		Imipramina		Total
		Terapêutico	Total	
Suicídio	Negativo	Contagem	3	3
		% do Total	100,0%	100,0%
Total		Contagem	3	3
		% do Total	100,0%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor
Qui-quadrado de Pearson	^a
N de Casos Válidos	3

a. Nenhuma estatística foi calculada porque Suicídio e I são constantes.

		Mianserina			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	8	3	7	18
		% do Total	16,3%	6,1%	14,3%	36,7%
	Negativo	Contagem	17	5	9	31
		% do Total	34,7%	10,2%	18,4%	63,3%
Total		Contagem	25	8	16	49
		% do Total	51,0%	16,3%	32,7%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	,582 ^a	2	,748
Razão de verossimilhança	,579	2	,749
Associação Linear por Linear	,570	1	,450
N de Casos Válidos	49		

a. 1 células (16,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 2,94.

		Fluoxetina			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	3	4	1	8
		% do Total	12,0%	16,0%	4,0%	32,0%
	Negativo	Contagem	9	5	3	17
		% do Total	36,0%	20,0%	12,0%	68,0%
Total		Contagem	12	9	4	25
		% do Total	48,0%	36,0%	16,0%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	1,001 ^a	2	,606
Razão de verossimilhança	,983	2	,612
Associação Linear por Linear	,103	1	,748
N de Casos Válidos	25		

a. 4 células (66,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,28.

		Maprotilina			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	1	0	2	3
		% do Total	12,5%	0,0%	25,0%	37,5%
	Negativo	Contagem	3	1	1	5
		% do Total	37,5%	12,5%	12,5%	62,5%
Total		Contagem	4	1	3	8
		% do Total	50,0%	12,5%	37,5%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	1,956 ^a	2	,376
Razão de verossimilhança	2,267	2	,322
Associação Linear por Linear	1,027	1	,311
N de Casos Válidos	8		

a. 6 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,38.

		Mirtazapina			Total	
		Terapêutico	Tóxico	Letal		
Suicídio	Positivo	Contagem	91	14	2	107
		% do Total	32,2%	4,9%	0,7%	37,8%
	Negativo	Contagem	151	25	0	176
		% do Total	53,4%	8,8%	0,0%	62,2%
Total		Contagem	242	39	2	283
		% do Total	85,5%	13,8%	0,7%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	3,355 ^a	2	,187
Razão de verossimilhança	3,956	2	,138
Associação Linear por Linear	,318	1	,573
N de Casos Válidos	283		

a. 2 células (33,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,76.

Anexo V (Continuação) - Distribuição dos casos post-mortem por antidepressivo de acordo com os valores de referência [Teste de Qui-quadrado].

		Nortriptilina		Total
		Terapêutico		
Suicídio	Negativo	Contagem	2	2
		% do Total	100,0%	100,0%
Total		Contagem	2	2
		% do Total	100,0%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor
Qui-quadrado de Pearson	a
N de Casos Válidos	2

a. Nenhuma estatística foi calculada porque Suicídio e N são constantes.



		Sertralina			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Suicídio	Positivo	Contagem	62	4	20
		% do Total	18,7%	1,2%	6,0%
	Negativo	Contagem	176	20	50
		% do Total	53,0%	6,0%	15,1%
Total		Contagem	238	24	70
		% do Total	71,7%	7,2%	21,1%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	1,329 ^a	2	,515
Razão de verossimilhança	1,428	2	,490
Associação Linear por Linear	,054	1	,817
N de Casos Válidos	332		

a. 0 células (,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 6,22.

		Trimipramina		Total
		Terapêutico	Letal	
Suicídio	Positivo	Contagem	2	0
		% do Total	33,3%	0,0%
	Negativo	Contagem	2	2
		% do Total	33,3%	33,3%
Total		Contagem	4	2
		% do Total	66,7%	33,3%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	1,500 ^a	1	,221		
Correção de continuidade ^b	,094	1	,759		
Razão de verossimilhança	2,093	1	,148		
Teste Exato de Fisher				,467	,400
Associação Linear por Linear	1,250	1	,264		
N de Casos Válidos	6				

a. 4 células (100,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,67.

b. Computado apenas para uma tabela 2x2

		Paroxetina			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Suicídio	Negativo	Contagem	18	8	10
		% do Total	32,7%	14,5%	18,2%
	Positivo	Contagem	12	1	6
		% do Total	21,8%	1,8%	10,9%
Total		Contagem	30	9	16
		% do Total	54,5%	16,4%	29,1%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	2,642 ^a	2	,267
Razão de verossimilhança	3,075	2	,215
Associação Linear por Linear	,139	1	,710
N de Casos Válidos	55		

a. 1 células (16,7%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 3,11.

		Trazodona			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Suicídio	Positivo	Contagem	84	14	0
		% do Total	27,0%	4,5%	0,0%
	Negativo	Contagem	174	38	1
		% do Total	55,9%	12,2%	0,3%
Total		Contagem	258	52	1
		% do Total	83,0%	16,7%	0,3%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	1,098 ^a	2	,577
Razão de verossimilhança	1,409	2	,494
Associação Linear por Linear	,901	1	,342
N de Casos Válidos	311		

a. 2 células (33,3%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,32.

		Venlafaxina			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Suicídio	Positivo	Contagem	48	12	17
		% do Total	31,4%	7,8%	11,1%
	Negativo	Contagem	50	12	14
		% do Total	32,7%	7,8%	9,2%
Total		Contagem	98	24	31
		% do Total	64,1%	15,7%	20,3%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	,325 ^a	2	,850
Razão de verossimilhança	,325	2	,850
Associação Linear por Linear	,295	1	,587
N de Casos Válidos	153		

a. 0 células (,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 11,92.

Anexo VI - Rastreo e confirmação qualitativa/quantificação de substâncias medicamentosas nos casos de suicídio.

Pesquisa de substâncias medicamentosas (GC-MS)

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não pesquisado	132	9,3	9,3	9,3
	Positivo	620	43,7	43,7	53,0
	Negativo	668	47,0	47,0	100,0
	Total	1420	100,0	100,0	

Negativo:

Confirmação qualitativa/Quantificação de substâncias medicamentosas (GC/MS)

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Válido	Não pesquisado	818	57,6	57,6	57,6
	Positivo	558	39,3	39,3	96,9
	Negativo	44	3,1	3,1	100,0
	Total	1420	100,0	100,0	

$1420 - (132 + 558) = 730$

Pesquisa de substâncias medicamentosas (GC-MS) * Ano em estudo

		Ano em estudo					Total
		Ano 1 (junho 2013/maio 2014)	Ano 2 (junho 2014/maio 2015)	Ano 3 (junho 2015/maio 2016)	Ano 4 (junho 2016/maio 2017)	Ano 5 (junho 2017/maio 2018)	
Pesquisa de substâncias medicamentosas (GC-MS)	Sem pedido	46	24	26	14	22	132
	Positivo	132	114	124	122	128	620
	Negativo	145	152	121	117	133	668
	Total	323	290	271	253	283	1420

Evolução da solicitação da determinação e quantificação de medicamentos ao longo dos anos em estudo

85% 92% 90% 95% 92%

Anexo VII - Diferenças de idade entre os casos de suicídio em geral vs os casos positivos para os cinco principais antidepressivos detetados na casuística interna do SQTF-N [Teste de Student].

• **Suicídio em geral**

	N	Média	Erro Desvio	Erro padrão da média
Idade	1337	55,09	16,105	,440

	t	df	Sig. (2 extremidades)	Diferença média	95% Intervalo de Confiança da Diferença	
					Inferior	Superior
Idade	125,072	1336	,000	55,088	54,22	55,95

• **Suicídio com ADs**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Idade	396	56,94	14,636	,735

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Idade	77,424	395	,000	56,944	55,50	58,39

• **Suicídio + Citalopram**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Idade	55	56,91	15,882	2,142

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Idade	26,574	54	,000	56,909	52,62	61,20

• **Suicídio + Mirtazapina**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Idade	96	59,42	12,341	1,260

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Idade	47,172	95	,000	59,417	56,92	61,92

• **Suicídio + Sertralina**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Idade	78	60,59	15,313	1,734

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Idade	34,946	77	,000	60,590	57,14	64,04

• **Suicídio + Trazodona**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Idade	95	55,76	13,918	1,428

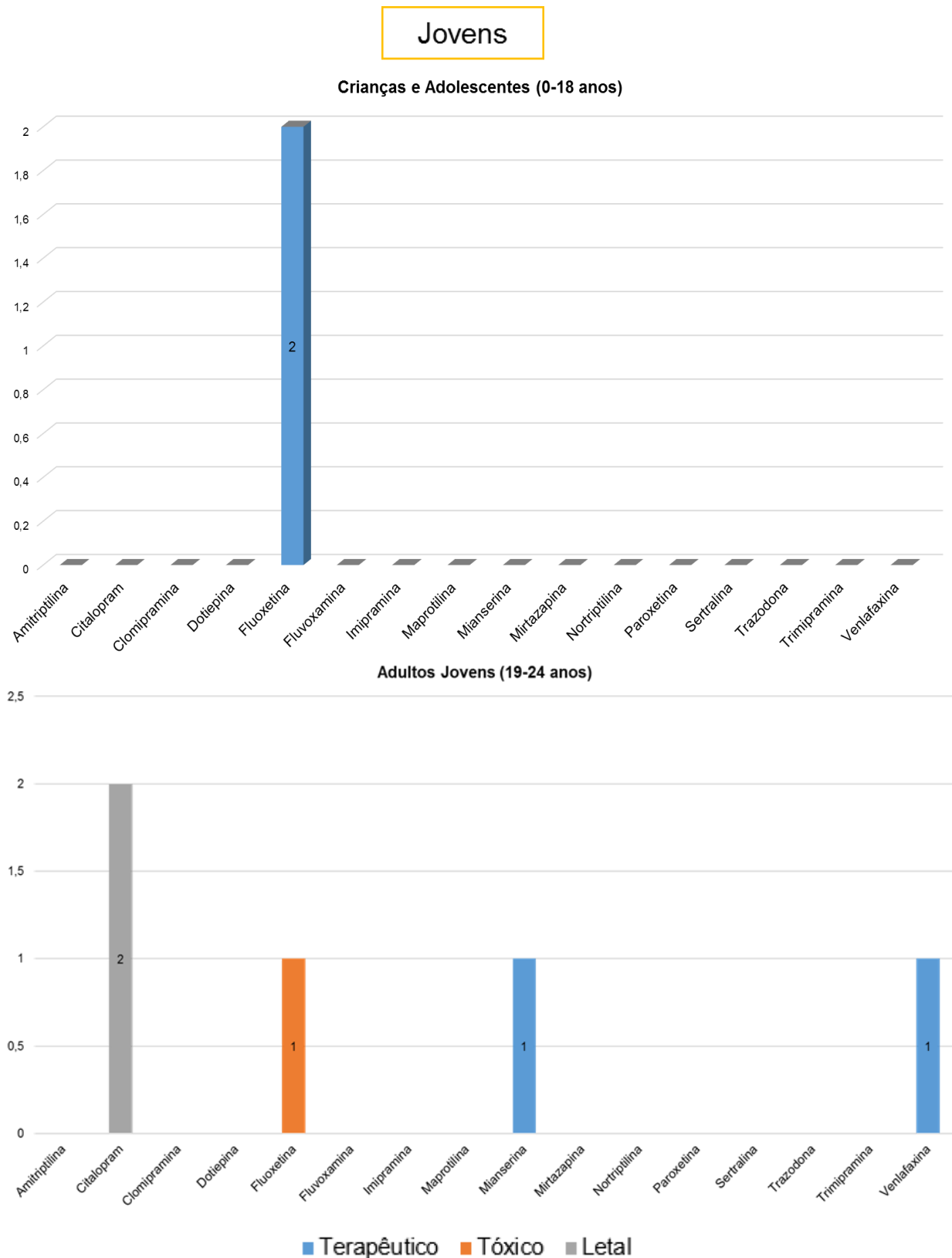
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Idade	39,047	94	,000	55,758	52,92	58,59

• **Suicídio + Venlafaxina**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Idade	72	53,54	13,072	1,541

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Idade	34,755	71	,000	53,542	50,47	56,61

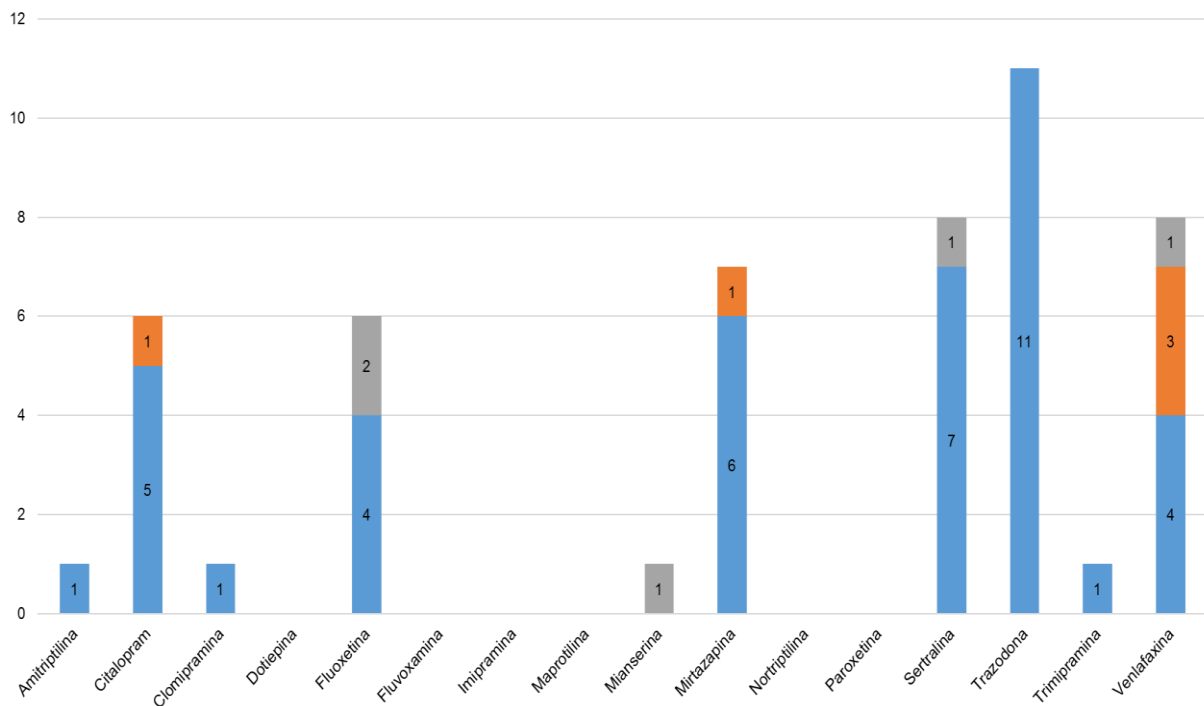
Anexo VIII - Distribuição dos casos post-mortem com presença de ADs por faixa etária e de acordo com os valores de referência.



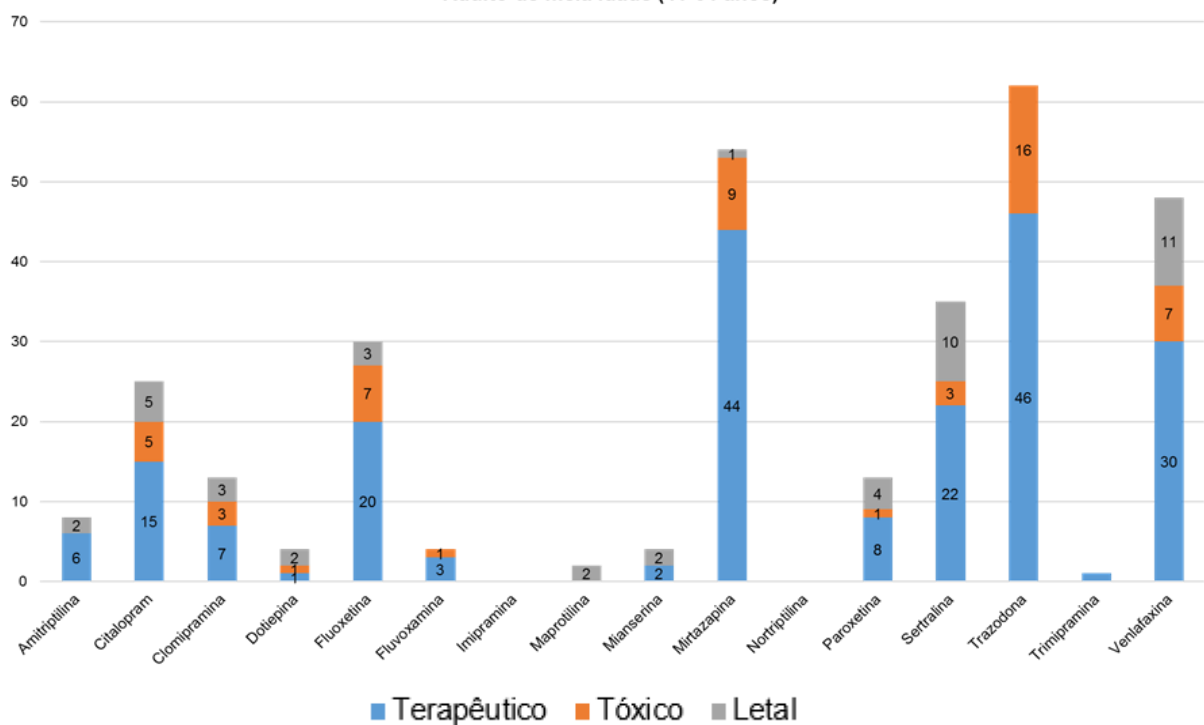
Anexo VIII (Continuação) - Distribuição dos casos post-mortem com presença de ADs por faixa etária e de acordo com os valores de referência.

Não Jovens

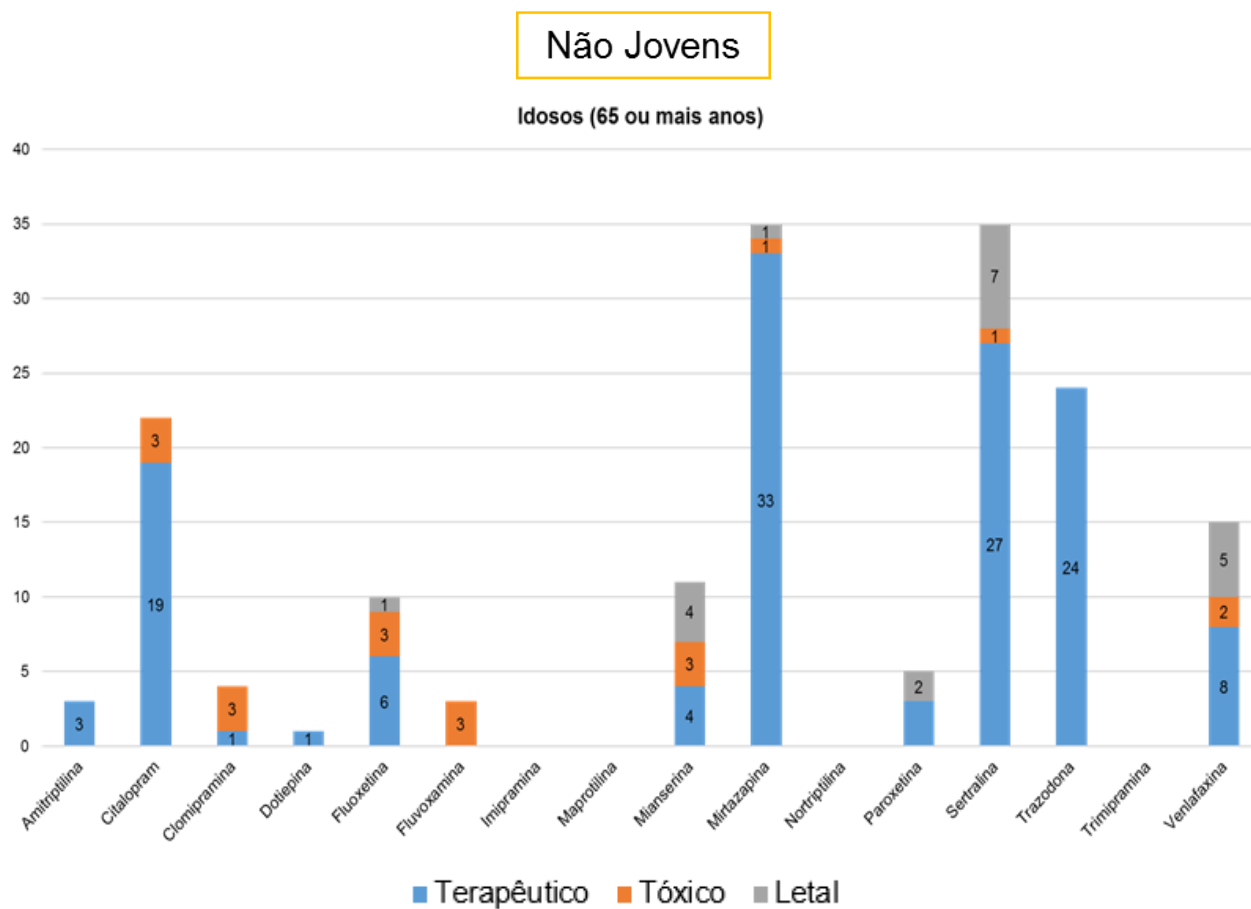
Adultos (25-40 anos)



Adulto de meia idade (41-64 anos)



Anexo VIII (Continuação) - Distribuição dos casos post-mortem com presença de ADs por faixa etária e de acordo com os valores de referência.



Anexo IX- Distribuição da frequência de Antidepressivos em casos de suspeita de intoxicação medicamentosa [Teste de Qui-Quadrado].

ADs	Presença	Contagem	Faixa etária					Total
			<=18	19-24	25-40	41-64	65 ou mais anos	
		Contagem	1	0	7	24	13	45
		% em faixa etária	100,0%	0,0%	30,4%	40,7%	44,8%	39,5%
	Ausência	Contagem	0	2	16	35	16	69
		% em faixa etária	0,0%	100,0%	69,6%	59,3%	55,2%	60,5%
Total		Contagem	1	2	23	59	29	114
		% em faixa etária	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Testes qui-quadrado

	Valor	gl	Significância Assintótica (Bilateral)
Qui-quadrado de Pearson	4,008 ^a	4	,405
Razão de verossimilhança	5,060	4	,281
Associação Linear por Linear	,693	1	,405
N de Casos Válidos	114		

a. 4 células (40,0%) esperavam uma contagem menor que 5.
A contagem mínima esperada é ,39.



Anexo X- Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio vs Concentração do Antidepressivo.

		Amitriptilina		Total
		Terapêutico	Letal	
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	1	0	1
	Asfixia mecânica	1	0	1
	Sem informação/Indeterminada	3	1	4
	Lesão traumática	4	0	4
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	1	1	2
Total		10	2	12

		Citalopram			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	3	2	0	5
	Arma de fogo	1	0	1	2
	Asfixia mecânica	3	0	0	3
	Sem informação/Indeterminada	8	0	2	10
	Lesão traumática	24	5	1	30
	Precipitação	0	1	0	1
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	1	2	2	5
	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	1	0	2	3
	Trucidado por Comboio	1	0	0	1
	Total	42	10	8	60

		Clomipramina			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	1	0	0	1
	Asfixia mecânica	3	1	0	4
	Sem informação/Indeterminada	2	1	0	3
	Lesão traumática	4	2	1	7
	Precipitação	0	1	0	1
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	1	1	4	6
	Trucidado por Comboio	0	0	1	1
	Total	11	6	6	23

Anexo X (Continuação)- Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio vs Concentração do Antidepressivo.

		Dotiepina			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Sem informação/Indeterminada	1	0	0	1
	Lesão traumática	1	0	0	1
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	0	1	2	3
	Total	2	1	2	5

		Fluoxetina			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	2	0	0	2
	Arma de fogo	0	1	0	1
	Asfixia mecânica	1	1	0	2
	Complexo	1	0	0	1
	Sem informação/Indeterminada	4	3	1	8
	Lesão traumática	20	5	4	29
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	4	1	1	6
	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	1	0	0	1
	Total	33	11	6	50

		Fluvoxamina			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Lesão traumática	2	3	1	6
	Precipitação	1	0	0	1
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	0	1	0	1
	Total	3	4	1	8

		Maprotilina		
		Terapêutico	Letal	Total
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Lesão traumática	1	2	3
	Total	1	2	3

Anexo X (Continuação) - Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio vs Concentração do Antidepressivo.

		Mianserina			
		Terapêutico	Tóxico	Letal	Total
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	2	0	0	2
	Asfixia mecânica	1	0	0	1
	Sem informação/Indeterminada	1	1	2	4
	Lesão traumática	3	1	3	7
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	0	1	2	3
	Trucidado por Comboio	1	0	0	1
	Total	8	3	7	18

		Mirtazapina			
		Terapêutico	Tóxico	Letal	Total
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	4	1	0	5
	Arma de fogo	3	0	0	3
	Asfixia mecânica	9	1	0	10
	Complexo	1	0	0	1
	Sem informação/Indeterminada	9	5	0	14
	Lesão traumática	56	5	0	61
	Precipitação	1	0	0	1
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	7	2	2	11
	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	1	0	0	1
	Total	91	14	2	107

		Paroxetina			
		Terapêutico	Tóxico	Letal	Total
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	2	1	0	3
	Asfixia mecânica	4	0	1	5
	Sem informação/Indeterminada	0	0	1	1
	Lesão traumática	4	0	4	8
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	1	0	0	1
	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	1	0	0	1
	Total	12	1	6	19

Anexo X (Continuação) - Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio vs Concentração do Antidepressivo.

		Sertralina			Total
		Terapêutico	Tóxico	Letal	
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	4	1	0	5
	Asfixia mecânica	14	0	2	16
	Complexo	1	0	0	1
	Sem informação/Indeterminada	14	0	5	19
	Lesão traumática	21	3	9	33
	Precipitação	1	0	0	1
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	4	0	3	7
	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	2	0	0	2
	Trucidado por Comboio	1	0	1	2
	Total	62	4	20	86

		Trazodona		Total
		Terapêutico	Tóxico	
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Submersão	4	0	4
	Arma de fogo	1	0	1
	Asfixia mecânica	15	1	16
	Complexo	1	0	1
	Sem informação/Indeterminada	17	6	23
	Lesão traumática	38	3	41
	Precipitação	2	0	2
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	3	4	7
	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	2	0	2
	Trucidado por Comboio	1	0	1
Total	84	14	98	

Anexo X (Continuação) - Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio vs Concentração do Antidepressivo.

		Trimipramina	
		Terapêutico	Total
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Lesão traumática	1	1
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	1	1
Total		2	2

		Venlafaxina			
		Terapêutico	Tóxico	Letal	Total
Motivo do pedido de perícia toxicológica em caso de suicídio	Arma de fogo	1	0	0	1
	Asfixia mecânica	3	0	4	7
	Sem informação/Indeterminada	12	2	3	17
	Lesão traumática	26	6	4	36
	Precipitação	0	0	2	2
	Suspeita de intoxicação medicamentosa	4	3	4	11
	Suspeita de intoxicação não medicamentosa	2	0	0	2
	Trucidado por Comboio	0	1	0	1
	Total	48	12	17	77

Anexo XI - Painel de substâncias medicamentosas e drogas de abuso pesquisadas no SQTF-N do INMLCF, I.P.

Painel de substâncias medicamentosas incluindo benzodiazepinas

Anticonvulsivos	Antipsicóticos	
Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Lamotrigina, Primidona e Topiramato	Amisulprida, Ciamemazina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Levomepromazina, Melperona, Olanzapina, Quetiapina e Tiaprida	
Antidepressivos	Analgésicos	Anestésicos
Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, Dotiepina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Imipramina, Maprotilina, Mianserina, Mirtazapina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina, Trazodona, Trimipramina e Venlafaxina	Fentanil, Petidina e Tramadol	Lidocaína e Ketamina
Outras classes não especificadas	Benzodiazepinas*	
Buflomedil, Cloroquina, Estricnina, Propranolol, Ticlopidina, Verapamil e Zolpidem	7-aminoclonazepam, Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam, Clobazam, Clonazepam, Clordiazepóxido, Demoxepam, Desalquilflurazepam, Lorazepam, Nordiazepam, Diazepam, Flurazepam, Estazolam, Midazolam, Oxazepam, Temazepam e Triazolam	

* O rastreio (EIA) e confirmação qualitativa/quantificação de Benzodiazepinas (UPLC-MS-MS) efetua-se através de métodos diferentes quando comparado com as restantes substâncias medicamentosas.

Painel de drogas de abuso

Opiáceos	Cocaína e metabolitos
Metabolito da metadona (EDDP), Metadona, Codeína, Buprenorfina, 6- monoacetilmorfina, Morfina, O- desmetiltramadol e N-desmetiltramadol	Ecgoninametilester (EME), Cocaetileno, Cocaína e Benzoilecgonina
Anfetaminas e derivados	Canabinóides
Norefedrina, Meta-clorofenilpiperazina (m-CPP), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), Efedrina e Pseudoefedrina	11-hidroxi- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (11-OH-THC), Tetrahydrocannabinol (THC) e Ácido carboxílico do THC (THC-COOH)
Recreativas	
PCP (Fenciclidina), 3-MeO-PCP (3-metoxifenciclidina), GHB (Ácido gama-hidroxibutírico) e Ketamina	