

CARACTERIZAÇÃO E PREVALÊNCIA DE
XENOBIÓTICOS EM VÍTIMAS FATAIS SUJEITAS A AUTÓPSIA
NA DELEGAÇÃO DO NORTE DO INSTITUTO NACIONAL DE
MEDICINA LEGAL, I.P DE 2007 A 2008

Inês Isabel Marques Lourinhã Dias

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO
PORTO, 2011

CARACTERIZAÇÃO E PREVALÊNCIA DE XENOBIÓTICOS EM
VÍTIMAS FATAIS SUJEITAS A AUTÓPSIA NA DELEGAÇÃO DO
NORTE DO INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL, I.P
DE 2007 A 2008

Inês Isabel Marques Lourinhã Dias

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO
PORTO, 2011

*Dissertação de Candidatura ao
Grau de Mestre em Ciências Forenses
Apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*

Trabalho realizado nos Serviços de Toxicologia Forense e Patologia Forense da
Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal, I.P.

Orientador: Professor Doutor Ricardo Jorge Dinis Oliveira [Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Professor Coordenador sem Agregação da Cooperativa de Ensino Superior Politécnico e Universitário (CESPU, CRL)];

Co-orientador: Professor Doutor Agostinho José Carvalho Santos [Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Chefe de Serviço de Medicina Legal e Director do Serviço de Patologia Forense da Delegação do Norte do INML, I.P.].

AGRADECIMENTOS

No intuito de deixar expresso o meu reconhecimento e gratidão a todos aqueles que com o seu saber e disponibilidade permitiram que este trabalho fosse exequível passo a manifestar os meus agradecimentos.

À Prof. Doutora Teresa Magalhães, Directora do Curso de Mestrado em Ciências Forenses, por me ter recebido e ter feito todas as diligências de modo a que tivesse um tema e um orientador de tese de mestrado. Sem os seus esforços não teria tido oportunidade de conhecer o meu orientador, o Prof. Doutor Ricardo Dinis.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Ricardo Dinis, a disponibilidade, o empenho, e sobretudo o facto de ter acreditado que seria possível fazer esta tese, contra todos os que duvidaram dado que habito longe do Porto e trabalho a tempo integral.

Ao meu co-orientador Prof. Doutor Agostinho Santos, por me ter recebido no seu serviço (Serviço de Patologia Forense da Delegação Norte do INML, I.P.), possibilitando parte da recolha dos dados necessários à elaboração desta tese. Uma palavra também para agradecer à Sra. Amélia Castro (Assistente Técnica do Serviço de Patologia Forense) pela colaboração que me prestou na procura dos processos pretendidos.

Ao Serviço de Toxicologia Forense, na pessoa da Prof. Doutora Helena Teixeira e do Dr. Rui Rangel por me terem recebido no Serviço.

À Dr. Fátima Rato do Centro de Informação Anti-Veneno (CIAV) a disponibilidade, rapidez no fornecimento dos dados e mais que tudo a simpatia.

Aos meus colegas da Farmácia Leão (em especial à Ivete, Inácio e Carlos) que me apoiaram desde o primeiro momento, e me ajudaram a conciliar horários e férias com períodos de pesquisa de dados para a tese.

Por fim, aos meus pais, à minha irmã e ao Bruno que me incentivaram a terminar este mestrado, quando as minhas forças já estavam no limite.

Resumo

RESUMO

As intoxicações resultam sempre que uma determinada dose tóxica de um xenobiótico (XB) é atingida. As intoxicações conduzem à procura de serviços de saúde, sendo responsáveis pelo recurso a tratamentos hospitalares de emergência para salvar a vida do paciente. Em última instância podem ser fatais, devendo por isso ser estudadas, prevenidas.

No âmbito do estudo conducente à obtenção do grau de Mestre em Ciências Forenses realizou-se um trabalho retrospectivo, intitulado: “CARACTERIZAÇÃO E PREVALÊNCIA DE XENOBIÓTICOS EM VÍTIMAS FATAIS SUJEITAS A AUTÓPSIA NA DELEGAÇÃO DO NORTE DO INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL, I.P DE 2007 A 2008”.

Na Parte I desta dissertação faz-se uma revisão da literatura no que respeita à definição de alguns conceitos da área da Toxicologia, mais especificamente da Toxicologia Forense, que nos permitem depois compreender os fundamentos que envolvem a interpretação de resultados analíticos. Faz-se uma compilação de resultados de vários estudos de modo dar a conhecer o estado da arte das intoxicações no mundo e em particular em Portugal. Por fim, destacam-se os XBs que mais frequentemente estão envolvidos nas intoxicações (fatais ou não) e algumas das suas características toxicocinéticas e toxicodinâmicas.

A Parte II corresponde à justificação e definição dos objectivos, sendo o intuito desta dissertação o estudo da prevalência de XBs nas vítimas fatais sujeitas a autópsia na Delegação do Norte do Instituto Nacional de Medicina Legal (INML), I.P. e nos Gabinetes Médico-Legais na sua dependência. Para a caracterização dessas mesmas intoxicações foram revistos os processos do Serviço de Toxicologia Forense da Delegação do Norte do INML, I.P. correspondentes aos anos de 2007 e 2008. Foram sinalizadas todas as ocorrências com pelo menos uma análise toxicológica positiva, registando-se os XBs detectados e a sua concentração, percebendo deste modo a prevalência de XBs nos casos fatais. De seguida, caracterizaram-se os casos de vítimas mortais de intoxicação autopsiados no Serviço de Patologia Forense no respeitante ao género e idade do indivíduo, etiologia médico-legal da intoxicação, via de administração utilizada, e XBs responsabilizados na causa de morte.

A Parte III corresponde ao trabalho retrospectivo em que é descrito de forma detalhada a metodologia utilizada na recolha dos dados e são apresentados os resultados obtidos.

Por último, na Parte IV são discutidos os resultados e apresentadas as conclusões sobre a prevalência de XBs nos casos sujeitos a autópsia na Delegação Norte do INML, I.P. e Gabinetes Médico-Legais da sua dependência. A caracterização das intoxicações fatais sujeitas a autópsia na Delegação do Norte do INML, I.P. e a relação entre as suas características e dados reportados em outros estudos estatísticos sobre intoxicações publicados na literatura, foram também discutidos.

ABSTRACT

ABSTRACT

Intoxications happen every time a toxic level of a xenobiotic (XB) is reached. They lead to the search for health facilities, being responsible for emergency hospital care to save the patient life. They might be fatal and therefore they should be studied, prevented.

This thesis, entitled “CARACTERIZAÇÃO E PREVALÊNCIA DE XENOBIÓTICOS EM VÍTIMAS FATAIS SUJEITAS A AUTÓPSIA NA DELEGAÇÃO DO NORTE DO INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL, I.P DE 2007 A 2008”, arises as a request to obtain a master degree in Forensic Sciences.

In the first part of this thesis, Part I, we make a brief review of the literature in what concerns to some concepts of Toxicology, especially Forensic Toxicology, what enables us to understand the interpretation of the analytical results. We established the state of the art of intoxications in all world and in Portugal. At last, we emphasise the substances more frequently involved in intoxications (fatal or not) and some of their characteristics in terms of toxicokinetic and toxicodynamic.

In Part II, we justify and define the aims, establishing “the study of XBs prevalence in the fatal victims being autopsied on the North Branch of the Nacional Institute of Legal Medicine (INML), I.P. and in the Legal Medicine Offices of their dependence, as the propose of this thesis. To characterize those intoxications we made a review of the cases, occurred in 2007 and 2008, of the Forensic Toxicology Department of the North Branch of the INML,I.P.. We targeted the cases which had at least one positive toxicological analysis, taking note of the XBs detected and his concentration, in this way understanding the prevalence of XBs in fatal cases. Then, we characterised the cases of fatal intoxication victims autopsied in the Forensic Pathology Departement in what concern to gender, age, etiology of death, route of administration and xenobiotics responsible to the death.

Part III corresponds to the retrospective work, where we describe the methodology used in data analyses and we present the results.

At last, in Part IV we discuss the results and present the conclusions about the prevalence of XBs in fatal cases being autopsied in the North Branch of INML,I.P. and his Legal Medicine Offices. The characteristics of fatal intoxications autopsied in the North Branch of the INML, I.P., and relation between those characteristics and other statistical studies conclusions about intoxications, were also discussed.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	IX
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XV
ÍNDICE.....	XIX
PARTE I - REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1. Toxicologia, tóxico e intoxicação:conceitos	3
2. Fundamentos gerais de Toxicologia Forense	6
3. Intoxicações no mundo	11
4. Intoxicação e consumos de xenobióticos em Portugal	12
PARTE II - DEFINIÇÃO E JUSTIFICAÇÃO DOS OBJECTIVOS.....	19
5. Justificação dos objectivos	21
6. Objectivos	23
PARTE III - CONTRIBUIÇÃO PESSOAL - TRABALHO RETROSPECTIVO.....	25
7. Materiais e métodos	27
8. Resultados	28
8.1 Prevalência de consumo de xenobióticos nos casos fatais sujeitos a autópsia na Delegação do Norte do INML,I.P., e GML na sua dependência.....	28
8.1.1 Número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo nas análises toxicológicas	28
8.1.2 Distribuição do numero de casos fatais com pelo menos um resultado toxicológico positivo, por xenobiótico e respectivas associações	28
8.1.3 Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo por género	36
8.1.4 Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo por amostra biológica utilizada na análise toxicológica	37
8.2 Caracterização das intoxicações fatais nas vítimas autopsiadas pela Delegação Norte do INML,I.P..	38
8.2.1 Casos do Serviço de Patologia Forense com concentrações acima do terapêutico ou sem indicação terapêutica	39
8.2.1.1 Distribuição por causa de morte	39
8.2.1.2 Mortes por intoxicação	40
8.2.1.2.1 Intoxicação apenas por fármacos	47
8.2.1.2.2 Intoxicação apenas por etanol	56
8.2.1.2.3 Intoxicação apenas por drogas de abuso	58
8.2.1.2.4 Intoxicação apenas por pesticidas	62
8.2.1.2.5 Intoxicação apenas por monóxido de carbono	65
8.2.1.2.6 Intoxicação por fármacos e etanol	66
8.2.1.2.7 Intoxicação por drogas de abuso e fármacos	67
8.2.1.2.8 Intoxicação por drogas de abuso e etanol	69
8.2.1.2.9 Intoxicação por pesticidas associados a fármacos e etanol	69
8.2.1.2.10 Intoxicação por fármacos e pesticidas	69
8.2.1.2.11 Intoxicação por drogas de abuso, etanol e fármacos	70
8.2.2 Casos do Serviço de Patologia Forense com concentrações terapêuticas	70
8.2.2.1 Mortes por intoxicação	70
PARTE IV - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	73
9. Discussão dos resultados	75
PARTE V - CONCLUSÕES.....	81
10. Conclusões	83
PARTE VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
11. Referências bibliográficas	87

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos xenobióticos envolvidos em intoxicações, em 2006 e em 2007, fazendo a distinção entre crianças (<15 anos) e adultos neste último ano.....	13
Figura 2 - Distribuição do número de intoxicações em crianças e adultos por tipo de fármaco.....	14
Figura 3 - Distribuição do número de intoxicações por grupo de pesticida.....	15
Figura 4 - Distribuição do número de casos fatais com resultado toxicológico positivo para um ou mais xenobióticos no ano 2007.....	30
Figura 5 - Distribuição do número de casos fatais com resultado toxicológico positivo para um ou mais xenobióticos no ano 2008.....	30
Figura 6 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para pesquisa de pesticidas isoladamente ou em associação (+).....	31
Figura 7 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para o etanol isoladamente ou em associação (+).....	32
Figura 8 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para fármacos isoladamente ou em associação (+).....	33
Figura 9 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para opióides isoladamente ou em associação (+).....	33
Figura 10 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para canabinóides isoladamente ou em associação (+).....	34
Figura 11 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para cocaína isoladamente ou associação (+).....	35
Figura 12 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para monóxido de carbono isoladamente ou em associação (+).....	36
Figura 13 - Distribuição do número de casos fatais com resultado positivo por género no ano 2007.....	36
Figura 14 - Distribuição do número de casos fatais com resultado positivo por género no ano 2008.....	36
Figura 15 - Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo por amostra biológica.....	38
Figura 16 - Distribuição do número de casos fatais por causa de morte no ano 2007.....	40
Figura 17 - Distribuição do número de casos fatais por causa de morte no ano 2008.....	40
Figura 18 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações e por género, ano 2007.....	41
Figura 19 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações e por género, ano 2008.....	41
Figura 20 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações e por idade.....	42
Figura 21 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações e por etiologia médico-legal no ano 2007.....	42
Figura 22 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações e por etiologia médico-legal no ano 2008.....	43
Figura 23 - Distribuição do número de casos de intoxicações por xenobióticos ou associações de xenobióticos(+)......	44
Figura 24 - Distribuição do número de casos de intoxicações acidentais por xenobióticos ou associações de xenobióticos (+)......	45

Figura 25 - Distribuição do número de casos de intoxicações intencionais por xenobióticos ou associações de xenobióticos (+)	45
Figura 26 - Distribuição do número de casos de intoxicações por via de administração	46
Figura 27 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por género no ano 2007.....	47
Figura 28 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por género no ano 2008.....	47
Figura 29 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por faixa etária , nos anos de 2007 e 2008.....	48
Figura 30 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por etiologia médico-legal no ano 2007.....	48
Figura 31 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por etiologia médico-legal no ano 2008.....	49
Figura 32 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por via de administração.....	50
Figuras 33 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por número de xenobióticos (XBs) responsáveis pela morte no ano de 2007.....	50
Figura 34 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por número de xenobióticos (XBs) responsáveis pela morte no ano de 2008.....	51
Figura 35 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por grupo farmacológico.....	51
Figura 36 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por número de grupos farmacológicos responsáveis pela morte no ano 2007.....	52
Figura 37 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos, por xenobiótico (XB) detectado e responsável pela morte no ano 2007.....	53
Figura 38 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos, por xenobiótico (XB) detectado e responsável pela morte no ano 2008.....	55
Figura 39 - Distribuição do número de casos de intoxicações por etanol e por género no ano 2007.....	56
Figura 40 - Distribuição do número de casos de intoxicações por etanol e por género no ano 2008.....	57
Figura 41 - Distribuição do número de casos de intoxicações por etanol e por etiologia médico-legal no ano 2007.....	57
Figura 42 - Distribuição do número de casos de intoxicações por etanol e por etiologia médico-legal no ano 2008.....	57
Figura 43 - Distribuição do número de casos de intoxicações por drogas de abuso e por xenobiótico (XB) responsável pela morte.....	59
Figura 44 - Distribuição do número de casos de intoxicações por drogas de abuso e por xenobiótico (XB) detectado em concentração tóxica no ano 2007.....	60
Figura 45 - Distribuição do número de casos de intoxicações por drogas de abuso e por xenobiótico (XB) detectado em concentração tóxica no ano 2008.....	60
Figura 46 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas de abuso e por etiologia médico-legal ano 2007.....	61
Figura 47 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas de abuso e por etiologia médico-legal no ano 2008.....	61
Figura 48 - Distribuição do número de casos fatais por de intoxicações por pesticidas e por género no ano 2007.....	62
Figura 49 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas e por género no ano 2008.....	62

Figura 50 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas e por xenobiótico (XB) responsável pela morte.....	63
Figura 51 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas e por grupo do pesticida responsável pela morte.....	64
Figura 52 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas com sobrevida e por grupo de pesticidas.....	64
Figura 53 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por monóxido de carbono e por género no ano 2007.....	65
Figura 54 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas de abuso e fármacos e por idade.....	67
Figura 55 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas e fármacos e por género no ano 2007.....	68
Figura 56 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas de abuso e fármacos e por xenobiótico (XB) responsável.....	69
Figura 57 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicação em concentração terapêutica do Serviço de Patologia Forense e por tipo de intoxicação.....	71

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do grau de redistribuição de alguns xenobióticos (XB).....	9
Tabela 2 - Número de casos fatais com pelo menos uma análise positiva na pesquisa de xenobióticos (XB)	28
Tabela 3 - Distribuição do número de casos com resultados positivos nos exames toxicológicos e por xenobiótico.....	29
Tabela 4 - Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo por xenobiótico e género.	37
Tabela 5 - Distribuição do número de casos do Serviço de Patologia Forense por concentração terapêutica ou tóxica e por ano.....	39
Tabela 6 - Distribuição do número de casos de intoxicação por fármacos com sobrevida.	49
Tabela 7 - Caracterização dos casos de intoxicações por fármacos e etanol.....	66

ABREVIATURAS

6-MAM – 6-Monoacetilmorfina;

ACHE – Acetilcolinesterase;

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteróides;

AM – Anfetamina;

BZD – Benzodiazepinas;

EB – Endobiótico;

GI – Gastrointestinal;

GML – Gabinete Médico-Legal

INML, I.P. – Instituto Nacional de Medicina Legal, I.P.;

MA – Metanfetamina;

MDMA – 3,4 – Metilenodioximetanfetamina;

OMS – Organização Mundial de Saúde;

SNC – Sistema Nervoso Central;

SSRI – Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina;

THC – Δ^9 -Tetrahidrocannabinol;

THCCOOH – 11-nor-9-carboxi- Δ^9 -tetrahidrocanabinol;

TIAFT – Associação International de Toxicologistas Forenses;

XB – Xenobiótico.

PARTE I

Revisão da Literatura

1. Toxicologia, tóxico e intoxicação: conceitos

Toxicologia (do grego *toxikon*) é a ciência que estuda os XBs e/ou endobióticos (EBs), seus mecanismos de acção e os efeitos tóxicos resultantes da exposição a estes.

Entende-se por tóxico/veneno qualquer composto químico com a capacidade inerente de produzir efeitos nocivos ou mesmo a morte de um sistema biológico, uma vez que altera elementos bioquímicos fundamentais para a vida (Gisbert 2004). Segundo Theophrakis Bombastus von Hohenheim (Paracelsus 1493-1541, Suíça): *“toda a substância é um veneno, e só a sua dose é que controla o grau do efeito tóxico”* (Uges 2001). Quando falamos de tóxicos, raramente nos lembramos de substâncias como os fármacos que muitas vezes são utilizados incorrectamente, e como tal contribuem também para numerosas intoxicações.

As palavras envenenamento e intoxicação co-existem na literatura científica. Alguns toxicologistas, como o toxicologista médico-clínico Sangster, reservam a palavra intoxicação ou envenenamento para casos de concentração excessiva de um XB, definindo *“o envenenamento como sendo um estado de doença causado pela concentração excessiva de um XB ...”* (Uges 2001). Este toxicologista propôs, num artigo em que tentava definir intoxicação, uma definição para intoxicação clínica e forense como sendo uma *“condição médica ou social e/ou legal inaceitável de um indivíduo como consequência de estar sob a influência de um XB, numa dose demasiado alta para o indivíduo em questão”* (Uges 2001). A inclusão do termo *“médica”* é importante, já que por vezes, o médico na sua prescrição, excede a dose máxima segura de um XB, e isto porque a doença é mais nefasta para o doente do que a possibilidade deste sofrer uma sobredosagem pelo fármaco (Uges 2001). Ao adicionar o termo *“social e/ou legal”* à definição de intoxicação, enfatiza-se a dependência que o conceito de intoxicação tem, relativamente ao estado normal da vítima e às leis culturais do país (Uges 2001).

Habitualmente classificam-se as intoxicações em (Uges 2001; Van Kesteren 1992):

- a) Intoxicação acidental - é o resultado de um acidente, erro, descuido, situação inesperada no local de trabalho ou intoxicação iatrogénica (intoxicação devido a tratamento médico). As intoxicações acidentais podem ainda resultar de erros na prescrição médica, no aviamento pelo farmacêutico, na administração do medicamento pelo enfermeiro, ou ainda pela auto-medicação do paciente.

- b) Intoxicação experimental – sobretudo relacionada com a experimentação das drogas de abuso entre os adolescentes.
- c) Intoxicação intencional - um indivíduo intoxica-se propositadamente, normalmente com fins suicidas.
- d) Homicídio.

Quanto à duração e frequência da exposição, as intoxicações podem ser classificadas em intoxicações agudas, subagudas e crónicas (Gisbert 2004). As intoxicações podem ainda ser classificadas, quanto à via de administração, em intravenosas, inalatórias, intraperitoneais, subcutâneas, intramusculares, orais, e dérmicas (as referidas vias de exposição estão organizadas de forma decrescente no que diz respeito à eficácia).

O suicídio é a etiologia mais comum nas intoxicações. No geral, o dobro dos homens cometem suicídio em relação às mulheres, ainda que o número de mulheres que o fazem com XBs seja o dobro dos homens (Eckert 1997). O género feminino opta mais frequentemente por intoxicação por fármacos, enquanto o masculino parece preferir métodos mais violentos como o enforcamento sob influência de drogas de abuso, as armas de fogo ou, sobretudo nas zonas rurais, a intoxicação com pesticidas (Freitas 2010). Num estudo, realizado em Inglaterra e País de Gales, no ano 2000, encontraram-se diferenças relevantes entre a classe médica e a população em geral, nos métodos escolhidos para cometer suicídio (Hawton 2000). Na classe médica verificou-se um elevado número de suicídios recorrendo à intoxicação em comparação com a população geral. Retira-se ainda do citado estudo, que o recurso à intoxicação é, entre os médicos, mais marcado no género masculino que no feminino, embora o suicídio seja mais comum nas mulheres tanto na população geral como nos médicos (Hawton 2000).

Por vezes, o XB exerce toxicidade local, mas na maioria das vezes o XB tem de ser absorvido, para ser distribuído pelos tecidos do organismo e assim chegar ao seu local de acção, ou seja terá que realizar a sua toxicocinética (Klaassen 2008; Siegel 2000):

- a) Absorção - para um XB chegar ao local onde vai exercer a sua acção, o XB tem de atingir a corrente sanguínea, utilizando de entre outras, uma das seguintes vias: via oral, endovenosa, inalatória, e dérmica.
- b) Distribuição - a distribuição de um XB aos tecidos é afectada pela via de administração, ligação às proteínas plasmáticas, pela irrigação dos vários órgãos, e taxa de metabolismo e excreção do XB, entre outros factores.

- c) Metabolismo e eliminação - o metabolismo ou biotransformação é um passo essencial para que o organismo consiga eliminar o XB. A maioria dos XB é lipossolúvel. Este facto implica que estes compostos têm de sofrer um metabolismo extenso, de modo a tornarem-se compostos, normalmente, mais polares (mais hidrossolúveis) para poderem ser mais facilmente excretados por várias vias, sendo a mais importante a via urinária. Os XBs também podem ser excretados através das fezes, bÍlis, pulmões, suor, saliva e leite materno. Embora o metabolismo seja considerado, em geral, um processo de destoxificação, alguns produtos do metabolismo podem ter actividade farmacológica e podem até ser mais tóxicos que o composto que lhes deu origem (Siegel 2000).

Existem várias vias para a metabolização dos XB, sendo a maioria destas reacções catalisadas por enzimas hepáticas e compreendendo reacções que podem ser reacções de Fase I, II e III (Klaassen 2008; Siegel 2000). Normalmente, para cada XB existe mais que uma via metabólica.

Quando se administram vários XBs, podem ocorrer entre eles várias interacções, que podem afectar a concentração dos XBs ou a duração e severidade da resposta. As interacções mais comuns são de quatro tipos, a saber (Klaassen 2008; Siegel 2000):

- a) Efeito aditivo - quando o efeito tóxico combinado dos dois XB é igual à soma dos efeitos de cada um administrado isoladamente. É o tipo de interacção mais comum entre XBs;
- b) Efeito sinérgico – quando o efeito tóxico combinado dos dois compostos é muito maior que a soma dos efeitos de cada um administrado isoladamente;
- c) Potenciação – quando um composto não tem efeito tóxico, mas quando associado a outro composto torna-se muito mais tóxico;
- d) Antagonismo – quando dois compostos associados têm um efeito tóxico menor que a soma dos efeitos tóxicos obtidos após administração isolada.

As fatalidades com suspeita de intoxicação apresentam causa externa (seja de etiologia accidental, por homicídio ou suicídio) e, em consequência, são sujeitas a autópsia médico-legal. O artigo 17º da Lei n º 45/2004, de 19 de Agosto refere que: “*a autópsia médico-legal tem lugar em situações de morte violenta ou de causa ignorada, salvo se as informações clínicas e demais elementos permitirem concluir com segurança pela inexistência de suspeita de crime, admitindo-se, neste caso, a possibilidade da dispensa de*

autópsia.” Esta lei estabelece ainda que as perícias médico-legais e forenses têm lugar obrigatoriamente nas delegações e gabinetes médico-legais do Instituto Nacional de Medicina Legal, I.P (INML, I.P.). O INML, I.P. está organizado em três delegações. A delegação do Norte do INML, I.P., que tem sob a sua direcção os Gabinetes Médico-Legais de Guimarães (GML), Chaves, Braga, Viana do Castelo, Penafiel, Vila Real, Santa Maria da Feira, Bragança e a extensão de Mirandela, aos quais compete a realização das autópsias médico-legais e perícias no âmbito da clínica médico-legal. As autópsias médico-legais têm como objectivo esclarecer a causa da morte e as circunstâncias em que esta ocorreu, nos casos de morte violenta ou de causa ignorada, estabelecendo-se o diagnóstico diferencial entre morte natural, suicídio, homicídio e acidente. Os exames de Toxicologia Forense incluem exames laboratoriais químicos e toxicológicos para determinação de etanol, fármacos, pesticidas, drogas de abuso, monóxido de carbono, metais e outros compostos, em amostras biológicas e não biológicas. As perícias toxicológicas podem ser realizadas *ante-mortem* (determinação da taxa de etanol no sangue ou avaliação do estado de toxicodependência) ou *post-mortem* e apenas são realizadas nas Delegações.

2. Fundamentos gerais de Toxicologia Forense

A Toxicologia Forense é o estudo e a aplicação prática da toxicologia aos fins judiciais (Dimaio and Dimaio 2001). No passado, o papel do toxicologista forense acabava por estar circunscrito a estabelecer a etiologia tóxica de um crime. A toxicologia era fundamentalmente analítica e o seu campo de acção, o cadáver. No presente, as suas funções são mais extensas e projectam-se sobre o indivíduo vivo, o cadáver, a actividade laboral e o meio ambiente (Gisbert 2004). Actualmente, a Toxicologia Forense tem como objectivo não só a identificação e quantificação de um XB, mas também a interpretação dos resultados (Dimaio and Dimaio 2001). Na toxicologia *post-mortem*, a interpretação dos resultados começa com o estudo do caso e dos manuais de procedimentos de análise culminando com o toxicologista a formular pareceres sobre o envolvimento de XB na morte do indivíduo. A primeira pergunta a ser feita é se algum XB foi ingerido pelo indivíduo. A resposta está no resultado obtido a partir de uma série de análises capazes de detectar concentrações relevantes (terapêuticas, ou tóxicas) de todos os XBs que, possam estar presentes (Siegel 2000). As tabelas com doses terapêuticas e tóxicas servem apenas como guia, porque raramente dão informação suficiente sobre a validade de uma comparação entre os dados da tabela e os resultados que estão a ser interpretados.

Um resultado negativo deve ser interpretado de acordo com a sensibilidade do método analítico efectuado para a pesquisa do XB. Isto implica que o analito alvo do teste pode não estar presente, ou se estiver presente, está numa concentração inferior ao limite de detecção do método (Siegel 2000).

A análise qualitativa e quantitativa dos XBs presentes é muito importante, pois poderá ser um factor imprescindível na caracterização da causa de morte. O facto de um XB estar presente em quantidade suficiente para causar lesões, não estabelece *a priori* que o mesmo foi responsável pela causa da morte. O toxicologista e o patologista têm de reunir informação adicional com o objectivo de determinar o papel do XB detectado, nos eventos que conduziram à morte (Siegel 2000).

O diagnóstico diferencial médico-legal, é determinado pelo médico-legista, o qual se mune de uma vasta informação na tentativa de explicar como ocorreu a morte, classificando a causa em natural, homicídio, suicídio, acidente ou indeterminada (Dimaio and Dimaio 2001). Esta determinação é baseada nos factos conhecidos, relativos às circunstâncias que levaram e rodearam a morte, em conjunto com os achados da autópsia e os testes laboratoriais (Dimaio and Dimaio 2001), deparando-se o médico-legista, com a

dificuldade de decidir a causa de morte em casos em que esta é pouco clara ou rebatível (Pollanen 2005). Em geral, a co-existência de doenças pré-existentes e uma lesão fatal, causas de morte que competem entre si, e eventos históricos que podem ser relevantes casuisticamente para a morte por lesão conduzem a dificuldade de estabelecer a causa de morte (Pollanen 2005).

Para se poder detectar e quantificar os XBs, o médico-legista têm que recolher amostras de órgãos e fluidos. A situação *post-mortem* tem vantagem sobre as situações clínicas, na medida em que mais amostras alternativas podem ser recolhidas (cabelo, músculo, tecido adiposo, pulmão, cérebro, osso e até larvas e insectos que se alimentaram do indivíduo) e utilizadas pelos toxicologistas forenses (Drummer 2004).

As amostras mais utilizadas são o sangue e a urina, mas é o caso em estudo que determina a escolha da amostra mais adequada. O sangue é a melhor amostra porque os resultados podem ser mais facilmente relacionados a determinados efeitos fisiológicos, e podem ser utilizados para prever a possibilidade de um uso recente ou exposição recente a determinados XBs (Siegel 2000). A colheita de sangue periférico reduz a possibilidade de ter artefactos *post-mortem* que mascarem a interpretação de alguns resultados positivos (Siegel 2000). A urina é a segunda amostra mais importante a recolher, uma vez que as concentrações de XBs e seus metabolitos são à partida muito maiores que no sangue (Siegel 2000).

No organismo vivo, os XBs estão diferentemente acumulados nos diferentes órgãos de acordo com a perfusão dos mesmos (Siegel 2000). O evento morte implica um número de processos especiais que afectam a recolha das amostras e a análise das amostras obtidas durante a autópsia (Péllissier-Alicot 2003; Skopp 2004; Siegel 2000). Estes processos incluem a redistribuição *post-mortem*, que diz respeito ao processo ou série de processos que ocorrem após a morte e que causam uma alteração na distribuição do XB nos tecidos. A redistribuição *post-mortem* ocorre por difusão passiva dos XBs a partir dos seus reservatórios (os XBs passam dos locais de maior concentração para os locais de menor concentração), e por difusão através de estruturas celulares degradadas devido á autólise das células. Neste processo, há ainda que ter em conta as características físico-químicas do XB, como as ácido/base e a lipofilia e outras, nomeadamente a ligação às proteínas plasmáticas e volume de distribuição. Tipicamente, estes mecanismos manifestam-se por uma alteração aparente na concentração dos XBs. As concentrações *ante-mortem* podem ser significativamente mais baixas que as *post-mortem* e isto deve-se aos processos de redistribuição (Rutty 2008). O sangue recolhido da veia cava é esperado que contenha

excesso de XB que foi libertado do fígado, assim como qualquer outro XB recentemente absorvido pelo tubo GI. As alterações provocadas pela redistribuição são minimizadas, mas não resolvidas, utilizando sangue periférico colhido da veia ou artéria femoral (Péllissier-Alicot 2003; Siegel 2000). A Tabela 1, ilustra a variabilidade que existe no fenómeno de redistribuição *post-mortem* entre XBs.

Tabela 1 - Classificação do grau de redistribuição de alguns xenobióticos (XBs) (Siegel 2000).

XENOBIÓTICO	REDISTRIBUIÇÃO
Etanol	Baixa
Benzodiazepinas	Baixa a moderada
Cocaína	Baixa
Metadona	Moderada
Morfina	Baixa
Paracetamol	Baixa

^aBaixa, até 20% de aumento; Moderada, 12 – 50%.

O toxicologista não pode simplesmente comparar a concentração de um XB no sangue com a informação publicada correspondente às concentrações terapêutica, tóxica e letal. Se assim for, existe o risco de obter conclusões erradas. Concentrações *post-mortem* devem ser comparadas com dados *post-mortem* de casos em que se conhece a toxicidade do XB e de casos em que não houve toxicidade envolvida (Siegel 2000).

Enquanto a redistribuição *post-mortem* pode elevar as concentrações de um XB no sangue, alguns XB continuam a ser metabolizadas mesmo depois da morte, afectando deste modo a interpretação dos resultados (Skopp 2004; Siegel 2000). Algumas enzimas, especialmente as esterases, que não precisam de oxigénio nem consomem energia, continuam activas e hidrolizam XBs susceptíveis, incluindo cocaína, heroína, 6-monoacetilmorfina (6-MAM) (Drummer 2004; Siegel 2000). Já o etanol pode ser produzido por microorganismos durante a putrefacção e por isso a sua concentração numa amostra recolhida de um corpo em decomposição não é representativa da concentração de etanol na altura da morte. Na maioria dos casos em que é detectado etanol no cadáver, pode-se concluir que o indivíduo consumiu etanol antes de morrer, mas quando a concentração é inferior a 0,1 g/dl num cadáver em avançado estado de putrefacção, o etanol pode ter sido inteiramente produzido pela fermentação *post-mortem* (Siegel 2000). A

referida putrefacção pode também afectar a interpretação dos valores de monóxido de carbono *post-mortem*, entre outros XBs (Skopp 2004; Siegel 2000).

3. Intoxicações e consumos de xenobióticos no mundo

Na Região Europeia da Organização Mundial de Saúde (onde se insere Portugal), as lesões causam diariamente mais de 2.000 vítimas fatais, levam 60.000 pessoas aos Serviços de Saúde e são responsáveis pelo recurso a tratamentos pré-hospitalares de emergência de cerca de 600.000 pacientes (OMS 2005). Incluídas nessas lesões encontram-se as intoxicações, responsáveis, na Europa, por 2% das mortes em crianças até aos 14 anos. Um estudo norte-americano concluiu que *“uma em cada cinco crianças será exposta a um produto potencialmente tóxico, antes dos cinco anos de idade”* (APSI 2008). No Reino Unido ocorreram, em 10 anos, 1512 casos de intoxicação fatal atribuídos às BZD associadas ou não ao etanol (Buckley 1995). Dentro deste grupo de fármacos, o temazepam foi responsável pelo maior número de mortes por milhão de prescrições (esteve acima de alguns antidepressivos tricíclicos) (Buckley 1995).

Existem vários estudos para tentar perceber os consumos de XB pela população, quais os XBs mais utilizados e qual o número de pessoas envolvidas. Em 2003, um estudo do Departamento de Drogas e Crime das Nações Unidas, estimou que o número total de utilizadores de drogas de abuso era de 200 milhões de pessoas, o equivalente a cerca de 3,4% da população global ou 4,7% da população com mais de 15 anos (UNODC 2003). No mesmo estudo constatou-se também, que as drogas de abuso mais utilizadas eram os canabinóides (consumidas por cerca de 160 milhões de pessoas) logo seguida das anfetaminas (consumidos por 34 milhões de pessoas, 8 milhões dos quais utilizavam ecstasy). Concluiu-se ainda que, o número de utilizadores de cocaína era aproximadamente o mesmo do de utilizadores de opióides. Estes últimos são inclusive, os responsáveis pela maioria das solicitações de tratamento de abuso de drogas, em todo o mundo. Na Europa, são os responsáveis por 64% da procura de tratamento, na Austrália 62% e na Ásia por 70%. Na América do Norte e do Sul, o XB que levanta mais problemas é a cocaína (UNODC 2003).

4. Intoxicações e consumos de xenobióticos em Portugal

Em Portugal, segundo dados do ano 2000, foram registadas 4.769 mortes (4,5% do total de óbitos) devido a causas de morte externas (acidentes, intoxicações e outras lesões) (INE 2000). Cerca de 73% destes óbitos reportam-se a indivíduos do género masculino (3.467 óbitos), sendo os óbitos por suicídio e por homicídio, respectivamente 525 e 97 casos (INE 2000).

O Centro de Informação Antivenenos (CIAV) do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) é um centro médico na área a toxicologia, responsável pela prestação, em tempo útil, das informações necessárias e adequadas a profissionais de saúde ou ao público em geral, visando uma abordagem correcta e eficaz a vítimas de intoxicação. Este centro registou, em 2006 um total de 27.620 casos e em 2007 um total de 30.070 ocorrências, mas estes números não podem ser considerados o número de intoxicações em Portugal nesse ano, uma vez que faltam os casos de intoxicação recebidos nos serviços de urgência hospitalares. Deve-se também ter em conta que a exposição a um XB não representa necessariamente uma intoxicação estabelecida. Em 2006, 38,2% dos casos de consultas referentes à exposição humana, corresponderam à exposição de adultos a XBs, e em 2007 corresponderam a 52,1%. Nestes dois anos, verificou-se que mais de metade das exposições foram acidentais (70%, em 2006 e 65% em 2007), sendo grande parte atribuída ao grupo pediátrico, contrariamente aos casos de intoxicação voluntária (fundamentalmente por ingestão de fármacos) praticamente exclusiva da idade adulta, embora se tivessem registado alguns casos na faixa etária dos 14 e 15 anos. A esmagadora maioria das intoxicações (79,3% em 2006 e 79,7% em 2007) ocorreram por via oral envolvendo principalmente fármacos, sendo que as exposições por via inalatória, cutânea ou ocular decorreram fundamentalmente do manuseamento de produtos em casa ou no local de trabalho.

Em 2007, o CIAV recebeu 10.673 consultas referentes a crianças de idades inferiores a 15 anos, onde mais de 65% tinha entre 1 e 4 anos de idade, e com prevalência do género masculino, tendência que se inverte a partir dos 10 anos de idade. Nos adultos existe uma prevalência do género feminino em todos os grupos etários. Cerca de 30 crianças são, diariamente, vítimas de intoxicação com comprimidos para dormir (esquecidos na mesa-de-cabeceira), detergentes guardados em locais de fácil acesso, perfumes ou cosméticos. Em 2006 e 2007 foram vários os XBs envolvidos nas intoxicações registadas pelo CIAV (Figura 1).

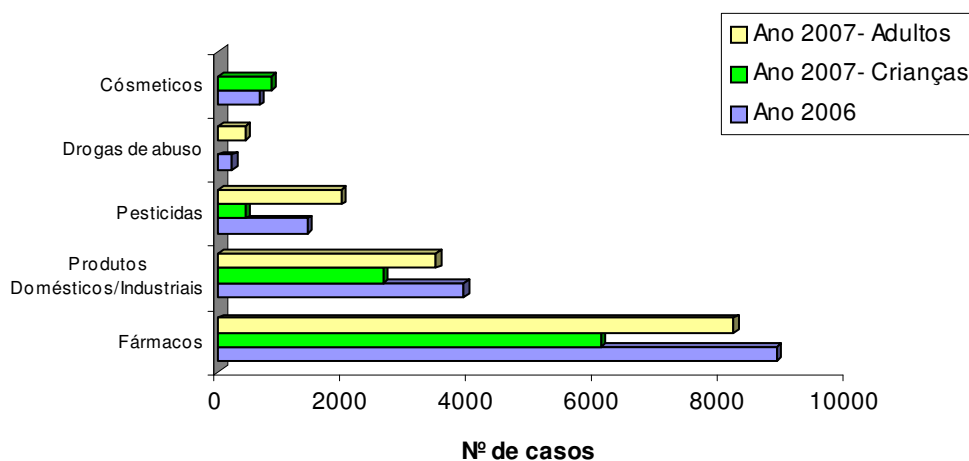


Figura 1 – Distribuição dos xenobióticos envolvidos em intoxicações, em 2006 e em 2007, fazendo a distinção entre crianças (<15 anos) e adultos neste último ano.

Os fármacos são os principais XBs envolvidos nas intoxicações (50% em 2006 e 54% em 2007), seguindo-se os produtos de utilização doméstica/industrial. Em 2006 o terceiro grupo de XBs envolvidos em intoxicações foi o grupo dos pesticidas (no total dos indivíduos intoxicados), mas em 2007 é possível verificar que nas crianças, o terceiro grupo de XBs envolvido foi o dos cosméticos e produtos de higiene corporal, enquanto nos adultos foi o grupo dos pesticidas. Nesse ano, é possível ainda observar que a intoxicação por drogas de abuso apenas se verificou em idades superiores a 15 anos.

Na figura 2 está representada a distribuição do número de intoxicações por grupo de fármacos (à excepção do paracetamol, que não é um grupo, mas sim um único XB).

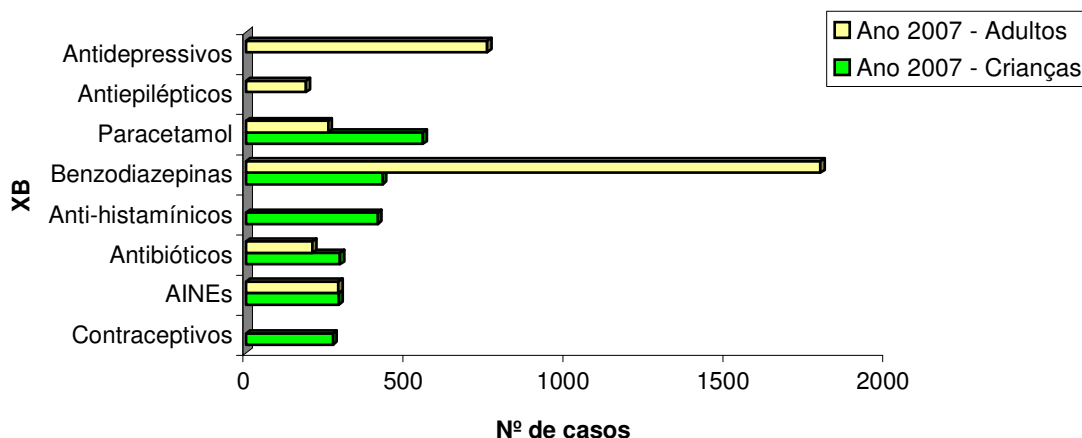


Figura 2 - Distribuição do número de intoxicações em crianças e adultos por tipo de fármaco.

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteróides

Verificou-se que em 2006, e de entre os fármacos, o grupo mais representativo foi o das BDZ, seguido do paracetamol, Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs), antibióticos, anti-histamínicos sistémicos e contraceptivos orais. No ano de 2007, nas intoxicações que envolveram crianças verificou-se que o paracetamol foi o XB responsável por mais intoxicações, seguindo-se o grupo das BZD, anti-histamínicos sistémicos, antibióticos, AINEs e contraceptivos orais, sendo de enfatizar a presença do grupo dos contraceptivos orais nas intoxicações em crianças como exemplo típico de intoxicações acidentais fruto da prática de “pica” dos XBs deixados pelo prestador de cuidados em cima da mesa-de-cabeceira. Não é, no entanto, de estranhar que o paracetamol seja o fármaco envolvido em mais intoxicações em crianças, uma vez que é amplamente prescrito neste grupo etário e por vezes os pais administram-no, por equívoco, “a dobrar”. Nos adultos, verifica-se que o grupo mais representativo foi o das BZD, seguindo-se os antidepressivos e os AINEs.

Os pesticidas estão entre os XBs mais envolvidos em intoxicações, sendo possível verificar a sua distribuição por grupo nos anos de 2006 e 2007 na figura 3.

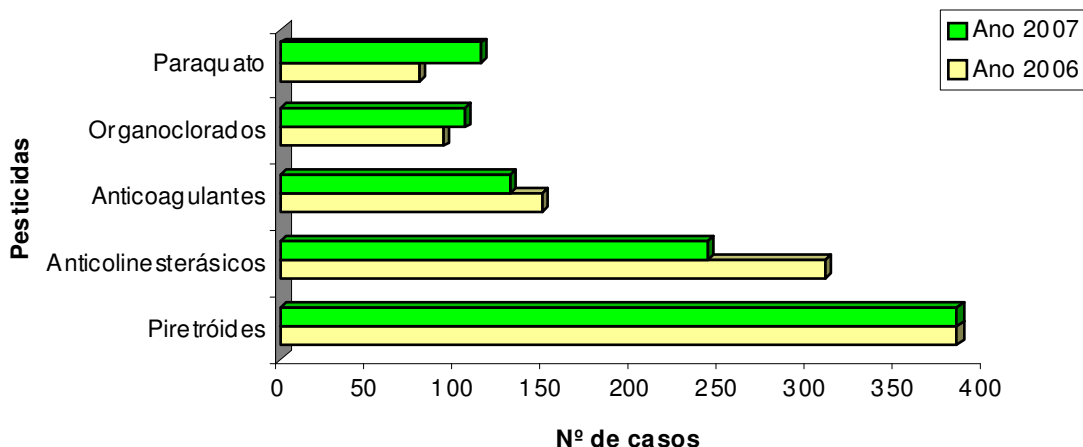


Figura 3 - Distribuição do número de intoxicações por grupo de pesticida.

Verificou-se que o grupo dos piretróides aparece como o principal responsável pelas intoxicações, tanto no ano de 2006, como em 2007. Este facto está relacionado com a sua larga utilização na agricultura e como insecticidas de uso doméstico. O segundo grupo responsável por estas intoxicações é igual em 2006 e em 2007, e corresponde ao grupo dos insecticidas anticolinesterásicos, sendo de salientar, pela gravidade de que a sua intoxicação se reveste, as mais de 5% de consultas relativas a intoxicações com paraquato.

Os registos do CIAV não nos permitem concluir sobre os casos fatais, uma vez que os dados deste centro dizem apenas respeito ao facto de se ter verificado a intoxicação e não à evolução da mesma. Temos ainda de ter em conta que alguns casos de intoxicações não são reportados ao CIAV, pois o indivíduo pode dirigir-se de imediato ao hospital ou centro de saúde ou pode ser encontrado já cadáver.

No ano 2000, e segundo as Estatísticas do Medicamento 2000, elaboradas pelo INFARMED, o grupo terapêutico dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos foi o segundo mais vendido, em termos de número de embalagens (António 2002). As BZD fazem parte deste grupo e a sua utilização foi, no ano de 1995, superior a mais do dobro da verificada em Espanha (António 2002). Em Portugal, verificou-se que o alprazolam e o lorazepam (ambos BZD) apresentavam um elevado consumo, trazendo como preocupação o facto de as BZD terem um elevado potencial de abuso (António 2002). Sabe-se que o tratamento com BZD pode originar dependência e adição baseada na

dosagem, duração e potência do fármaco (António 2002). Neste estudo, conclui-se que entre 1995 e 2001 o consumo de BZD aumentou 26% (António 2002).

Noutro estudo mais recente (2007), realizado no todo nacional, a nível da população geral (15-64 anos) verificou-se que os canabinóides, a cocaína e a ecstasy (MDMA) são as drogas de abuso preferencialmente consumidas pelos portugueses (I.D.T. 2008). Comparativamente com os outros países europeus, Portugal continua a situar-se entre os países com as menores prevalências de consumo de drogas, com excepção da heroína, em que o nosso país surge com importantes prevalências (I.D.T. 2008). Os canabinóides continuam a ser a substância ilícita mais consumida em Portugal, destacando-se com prevalências de consumo muito superiores às das outras substâncias e assumindo o papel de substância principal nos processos de contra-ordenação por consumo de drogas (I.D.T. 2008).

Relativamente aos casos de mortes com resultados positivos nos exames toxicológicos de drogas efectuados no INML, I.P., em 2007 foram registados 314 casos, representando um acréscimo de 45% em relação a 2006, o que representa o valor mais elevado desde 2001 (I.D.T. 2008). Cerca de 35% dos casos positivos e com informação sobre a presumível etiologia da morte foram considerados suspeita de sobredosagem (I.D.T. 2008). Entre os XB detectados predominam os opióides, seguindo-se-lhes a cocaína e os canabinóides. Em cerca de 11% dos casos foi detectada a presença de metadona, em 2% a presença de Anfetaminas (AM), e registou-se pela primeira vez um caso com a presença de ketamina (I.D.T. 2008). Comparativamente a 2006, verificaram-se em 2007, acréscimos do número de casos com a presença de canabinóides (+81%), de cocaína (+37%), de opióides (+29%), bem como a presença de metadona (+112%) (I.D.T. 2008). Em 2008, bem como nos anos anteriormente referidos, os casos com mais do que um XB foram maioritários (69%), considerando as associações com XB ilícitas e/ou lícitas (I.D.T. 2008). Foram os casos com a presença de cocaína aqueles que apresentam a maior percentagem de associação com outros XB (88%), particularmente com opióides e/ou etanol. Os indivíduos envolvidos nestas mortes foram maioritariamente do género masculino (91%). Cerca de 54% dos casos registados em 2007 tinham idades compreendidas entre os 25-39 anos, 30% tinham idades superiores aos 39 anos e 16% inferiores aos 25 anos (I.D.T. 2008).

No II Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicotrópicas na População Portuguesa realizado em 2007, concluiu-se que à semelhança do ocorrido em 2001, os canabinóides foram os XBs que registaram as maiores prevalências de

consumo quer na população total (15-64 anos) quer na população jovem adulta (15-34 anos) (I.D.T. 2008). A análise por género evidencia prevalências de consumo mais elevadas no grupo masculino do que no grupo feminino, assim como taxas de continuidade do consumo mais elevadas no grupo masculino (I.D.T. 2008).

A cocaína tem vindo adquirir cada vez mais visibilidade, surgindo nos estudos mais recentes como a segunda droga com maiores prevalências de consumo, embora muito inferiores aos dos canabinóides. No contexto de consumos problemáticos, a cocaína surge frequentemente associada ao consumo de heroína (I.D.T. 2008), que tem vindo ao longo dos anos a perder relevância comparativamente a outras drogas. No entanto, o seu consumo continua a ser relevante entre a população reclusa (I.D.T. 2008). A heroína surgiu de um modo geral, com prevalências de consumo inferiores às dos canabinóides, da cocaína e da ecstasy, quer na população total (15-64 anos) quer na população jovem adulta (15-34 anos) (I.D.T. 2008). A análise por género evidencia prevalências de consumo mais elevadas no grupo masculino do que no grupo feminino, embora o grupo feminino apresente taxas de continuidade do consumo mais elevadas (I.D.T. 2008).

A ecstasy também tem vindo a ganhar visibilidade, surgindo de um modo geral nos estudos mais recentes como a terceira droga com maiores prevalências de consumo nos contextos da população geral, embora com um papel secundário em contextos mais problemáticos, tem vindo a adquirir maior destaque, nomeadamente entre a população reclusa (I.D.T. 2008).

O etanol está interligado com as principais causas de morte, nomeadamente com as doenças cardiovasculares e oncológicas, os acidentes, os suicídios, a cirrose hepática, etc. Estima-se que, em Portugal, em 1996, 8758 indivíduos morreram por este motivo (Mercês de Mello 2001). A população portuguesa caracteriza-se ainda por ter um elevado índice de consumo de etanol, verificando-se que o consumo *per capita* foi de 15,6 litros em 1999, um valor acima da média europeia - 11,7 litros (OMS 2002).

PARTE II

Definição e justificação dos **objectivos**

5. JUSTIFICAÇÃO DOS OBJECTIVOS

Dados relativos a intoxicações nos 52 países da Região Europeia da OMS indicam que as intoxicações e outros tipos de lesões podem ser estudadas, previstas e prevenidas (OMS 2005).

Entre 2000 e 2004, ocorreram em Portugal, 15013 intoxicações por fármacos, correspondendo estas a 0,2-0,4% dos internamentos hospitalares. Esta conclusão é de um estudo que foi apresentado no XVI Congresso Internacional de Farmacoepidemiologia e Gestão de Risco (Guerreiro 2006). Em 2006, em Portugal, o número de doentes saídos dos hospitais devido a intoxicação e efeitos tóxicos de XBs com idade superior a 17 anos e tendo sofrido complicações ou co-morbilidades foi de 1202, correspondendo a 10177 dias de internamento e o número de doentes sem complicações foi de 1750 correspondendo a 6332 dias de internamento. Os indivíduos com idade entre 0-17 anos corresponderam a 634 doentes saídos dos hospitais, onde estiveram internados 1539 dias (ACSS 2006). Assim, verificou-se que os adultos (idade superior a 17 anos) após terem sofrido intoxicações são responsáveis por mais gastos em assistência hospitalar do que as vítimas de idade inferior a 17 anos. As lesões (onde se incluem as intoxicações) geram custos enormes para a sociedade e são a principal causa de morte para pessoas com idades até 45 anos, na Região Europeia da Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS 2005). Em 2005, Portugal apresentava como quinta causa de lesão intencional as intoxicações (OMS-Europe).

O estudo dos XBs que foram detectados e quantificados nas análises toxicológicas dos casos sujeitos a autópsia, independentemente de serem os responsáveis ou não pela morte, permite-nos conhecer o padrão de consumo de XBs e as associações de XBs praticadas. Os estudos das intoxicações podem levar a que determinados XBs sejam retirados do mercado, as regras para a sua dispensa e até o número de unidades com que são dispensados sejam alteradas. Podem ainda, fornecer dados para que se alterem determinados comportamentos de risco, nomeadamente a associação de XBs. No Reino Unido e Austrália, a elaboração do índice de toxicidade fatal das BZD conduziu a que XBs como o flunitrazepam seja raramente prescrito (uma vez que teve o valor mais alto índice de toxicidade fatal) e fez com as BZD não fossem prescritas a pacientes com risco suicida ou depressivos (Buckley 1995). As diferenças

entre BZDs podem ser relevantes nestes casos, e as escolhas apropriadas podem levar a uma redução da perda de vidas por suicídio (Buckley 1995).

Dos resultados de um estudo estatístico realizado pelo CIAV sobre os XBs que mais estão envolvidos nas intoxicações em Portugal, as faixas etárias atingidas, as vias utilizadas, conduziram ao lançamento de uma Campanha em 2008, promovida pela Associação para a Promoção da Segurança Infantil (APSI) e o INEM, com o objectivo de dar a conhecer medidas de prevenção de intoxicações e assim baixar o número crianças intoxicadas.

6. OBJECTIVOS

Este trabalho tem como objectivo principal caracterizar a prevalência de XBs nos casos de vítimas sujeitas a autópsia na Delegação Norte do INML, I.P. e GML na sua dependência, como reflexo da realidade da Região Norte de Portugal. São objectivos gerais:

- a) A determinação da prevalência de consumo de XBs nos casos de vítimas sujeitas a autópsia na Delegação Norte do INML, I.P. e GML na sua dependência, através do estudo estatístico dos casos com pelo menos um resultado positivo nas análises toxicológicas realizadas pelo Serviço de Toxicologia Forense da Delegação do Norte do INML, I.P.;
- b) Caracterizar as intoxicações fatais registadas pelo Serviço de Patologia Forense da Delegação Norte do INML, I.P., nos anos de 2007 e 2008, através do estudo estatístico dos casos com causa de morte atribuída a intoxicação;
- c) A comparação do padrão das intoxicações fatais registadas pelo Serviço de Patologia Forense da Delegação Norte do INML, I.P., com o padrão dos casos de intoxicações registados pelo CIAV, correspondente ao ano de 2007.

Os **objectivos específicos** desta dissertação foram:

- a) Determinar a percentagem de casos fatais com resultados positivos nas pesquisas toxicológicas;
- b) Determinar a percentagem de casos fatais que possuem apenas uma classe de XBs (pesticidas, fármacos, etanol, anfetaminas e derivados, monóxido de carbono, canabinóides, cocaína, opióides e solventes voláteis) presente e quantos possuem associações de classes;
- c) Determinar o número de casos fatais em que cada XB deu positivo nas análises toxicológicas;
- d) Determinar quantos casos fatais da Patologia Forense apresentavam XBs em concentrações terapêuticas e quantos exibiam pelo menos um dos XBs em concentração acima da terapêutica ou XBs sem indicação terapêutica;

- e) Para os casos da Patologia Forense com concentrações terapêuticas, avaliar quantos foram considerados intoxicação e os casos foram caracterizados quanto ao tipo de intoxicação;
- f) Para os casos com concentração acima da terapêutica ou com XBs sem indicação terapêutica, foi objectivo quantificar os que foram considerados intoxicação, caracterizar os diferentes tipos de intoxicação, estabelecendo para cada tipo, a faixa etária mais prevalente no intoxicado, género, etiologia médico-legal da morte, XB responsável, via de administração e o tempo de sobrevivida.
- g) Para os casos de intoxicação no ano de 2007, comparar os dados do CIAV com os dados emanados deste estudo, nomeadamente no que se refere à idade e género dos intoxicados, à classe de XBs envolvidos, ao XB que provoca mais intoxicações dentro de cada classe, para determinar se corresponde àquele em que se verificou o maior número de intoxicações fatais.

PARTE III

Contribuição pessoal - Trabalho **retrospectivo**

7. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo tem como objectivo uma análise retrospectiva dos casos fatais com pelo menos um resultado positivo nas análises toxicológicas e dos casos fatais de intoxicação reportados pela Delegação Norte do INML, I.P. e comparação do padrão de intoxicações fatais obtido, com o padrão de intoxicações dos casos registados pelo CIAV.

Para obter os dados de modo a caracterizar as intoxicações fatais analisaram-se os processos toxicológicos do Serviço de Toxicologia da Delegação Norte do INML, I.P. e seleccionaram-se todos os casos que apresentavam pelo menos uma análise com resultado positivo.

Para esta pesquisa foram recolhidos os seguintes dados: dados sócio-demográficos; número do processo; amostras biológicas utilizadas; XBs presentes e respectiva concentração.

De seguida foram vectorizados todos os casos que tinham como entidade requisitante o Serviço de Patologia Forense, dividindo-os de acordo com o ano a que correspondiam, 2007 ou 2008 (de notar que em 2007 existem casos em que a morte do individuo remonta a 2006, mas as análises só foram realizadas em 2007, assim como em 2008 existem casos de 2007).

Para cada XB presente foi atribuída a classificação de: presente em nível terapêutico, acima do nível terapêutico ou sem indicação terapêutica, através da utilização da lista de concentrações terapêuticas e tóxicas de fármacos da Associação Internacional de Toxicologistas Forenses (TIAFT). Para os casos com concentração acima da terapêutica ou sem indicação terapêutica foram recolhidos os dados relativos à idade, causa de morte, etiologia médico-legal da morte e XB responsável. Para os casos terapêuticos foi investigada a causa de morte e se esta fosse motivada por intoxicação obtiveram-se dados relativos à idade, etiologia médico-legal e XB responsável.

Os dados estatísticos do CIAV foram disponibilizados pela Dr.^a Fátima Rato e correspondem apenas ao ano de 2007. Os dados de 2008 não estão disponíveis devido a problemas informáticos da instituição.

As variáveis qualitativas foram descritas como percentagens e as variáveis quantitativas como médias aritméticas ou geométricas quando necessário.

A análise descritiva foi realizada usando o SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences).

8. RESULTADOS

8.1 - PREVALÊNCIA DE CONSUMO DE XENOBIÓTICOS NOS CASOS FATAIS SUJEITOS A AUTÓPSIA NA DELEGÇÃO NORTE DO INML,I.P., E GML NA SUA DEPENDÊNCIA

8.1.1 Número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo nas análises toxicológicas

Em 2007 e 2008, foram sujeitos a análises toxicológicas 3564 e 3689 casos, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2 - Número de casos fatais com pelo menos uma análise positiva na pesquisa de xenobióticos (XBs).

	Ano 2007	Ano 2008
Nº de casos sujeitos a análises toxicológicas	3564	3689
Nº de casos fatais com presença de XBs	751	802

Em 2007, dos 3564 casos, 21% (751 casos) corresponderam a casos fatais com detecção da presença de pelo menos um XB, e os restantes casos corresponderam a toxicologia *ante-mortem* ou exames *post-mortem* com resultado toxicológico negativo. Em 2008, foram realizadas análises toxicológicas a 3689 casos, correspondendo 22% (802 casos) a casos fatais com presença de pelo menos um XB.

8.1.2 Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado toxicológico positivo, por xenobiótico e respectivas associações

Na Tabela 3 apresenta-se a distribuição do número de casos fatais com presença de XBs e evidencia-se o etanol como sendo o XB que mais vezes foi detectado. Em 2007 e por ordem decrescente de prevalência registaram-se os seguintes XBs: etanol (505 casos), fármacos (229 casos), opióides (48 casos), cocaína (30 casos), canabinóides (23 casos), pesticidas (21 casos), monóxido de carbono (15 casos) e por fim anfetaminas e derivados (1 caso). Já em 2008, registou-se uma diferente prevalência, a saber: etanol (494 casos), fármacos (312 casos), opióides (43 casos), cocaína (19 casos), pesticidas (15 casos), canabinóides (13 casos) e monóxido de carbono (12 casos). Observa-se ainda, que no período em estudo ocorreu um decréscimo no número de casos positivos para todos os XBs, à excepção dos fármacos, para os

quais se verificou um acréscimo de 36,2%, e das anfetaminas em que não se registou alteração.

Tabela 3 – Distribuição do número de casos com resultados positivos nos exames toxicológicos e por xenobiótico.

XENOBIÓTICO	2007		2008		Δ 07-08
	Nº casos	%	Nº casos	%	
total	751	100	802	100	6,7
PESTICIDAS	21	2,8	15	1,9	-28,6
Isoladamente	14	1,9	4	0,5	-71,4
Associado apenas a etanol	4	0,5	5	0,6	25
Associado apenas a fármacos	2	0,3	6	0,7	200
Associado apenas a uma droga de abuso ^{a)}	0	0	0	0	0
Associados a outros XBs ^{b)}	1	0,1	0	0	-100
ETANOL	505	67,2	494	61,6	-2,2
Isoladamente	441	58,7	424	52,9	-3,4
Associado apenas a fármacos	35	4,7	41	5,1	17,1
Associado apenas a uma droga de abuso ^{a)}	24	3,2	19	2,4	-20,8
Associado a outros XBs ^{c)}	5	0,7	10	1,2	100
FÁRMACOS	229	30,5	312	38,9	36,2
Isoladamente	171	22,8	251	31,3	-46,7
Associados apenas a etanol	35	4,7	41	5,1	17,1
Associados apenas a uma droga de abuso ^{a)}	17	2,3	11	1,4	-35,3
Associado a outros XBs ^{c)}	6	0,8	9	1,1	50
OPIÓIDES	48	6,4	43	5,4	-10,4
Isoladamente	9	1,2	15	1,9	66,7
Associados apenas a etanol	8	1,1	10	1,2	25
Associados apenas a fármacos	4	0,5	7	0,9	75
Associados a uma outra droga de abuso ^{d)}	11	1,5	7	0,9	-36,4
Associados a outros XBs ^{c)}	16	2,1	4	0,5	-75
CANABINÓIDES	23	3,1	13	1,6	-43,5
Isoladamente	11	1,5	8	1	-27,3
Associados apenas a etanol	7	0,9	3	0,4	-57,1
Associados apenas a fármacos	3	0,4	1	0,1	-66,7
Associados a uma outra droga de abuso ^{e)}	7	0,9	1	0,1	-85,7
Associada a outros XBs ^{c)}	0	0	0	0	0
COCAÍNA	30	4	19	2,4	-36,7
Isoladamente	2	0,3	2	0,2	0
Associados apenas a etanol	1	0,1	2	0,2	100
Associados apenas a fármacos	4	0,5	2	0,2	-50
Associada a uma outra droga de abuso ^{f)}	11	1,5	7	0,9	-36,4
Associada a outros XBs ^{c)}	12	1,6	8	1	-33,4
ANFETAMINAS E DERIVADOS	1	0,1	1	0,1	0
Isoladamente	1	0,1	0	0	-100
Associadas apenas a etanol	0	0	0	0	0
Associadas apenas a fármacos	0	0	0	0	0
Associada a uma outra droga de abuso ^{g)}	0	0	0	0	0
Associada a outros XBs ^{c)}	0	0	1	0,1	100
MONÓXIDO DE CARBONO	15	2	12	1,5	-20
Isoladamente	5	0,7	4	0,5	-20
Associado apenas a etanol	8	1,1	7	0,9	-12,5
Associados a outros XBs ^{h)}	2	0,3	1	0,1	-50

a) Inclui associações apenas com opióides, canabinóides, cocaína ou anfetaminas e derivados.

b) Inclui associações apenas com monóxido de carbono, solventes voláteis ou associações que envolvam mais de dois XBs.

- c) Inclui apenas associações com pesticidas, monóxido de carbono, solventes voláteis ou associações que envolvam mais de dois XBs
- d) Inclui associações apenas com canabinóides, cocaína, ou anfetaminas e derivados.
- e) Inclui associações apenas com opióides, cocaína ou anfetaminas e derivados.
- f) Inclui associações apenas com opióides, canabinóides ou anfetaminas e derivados.
- g) Inclui associações apenas com opióides, canabinóides ou cocaína.
- h) Inclui associações apenas com fármacos ou associações que envolvam mais de dois XBs.

O número de casos com presença de XBs é inferior ao número de análises positivas, pois em muitos casos foram efectuadas análises de pesquisa para mais que um XB, tendo-se obtido resultados positivos em vários desses XBs. Os XBs pesquisados estavam presentes isoladamente ou em associação com outros XBs. Os pesticidas e os fármacos representam grupos de XBs, o que implica que quando se estabelece como “isoladamente” não se está a dizer que apenas está presente um XB, mas sim que todos os XBs presentes pertencem ao grupo dos fármacos ou ao grupo dos pesticidas. Da observação da distribuição dos casos com presença de XBs, verificou-se que a maioria das intoxicações envolviam apenas um XB, correspondendo estes casos a 93% e 88% dos casos em 2007 e 2008 respectivamente (Figuras 4 e 5).

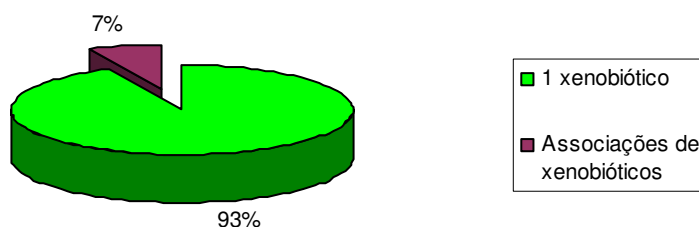


Figura 4 - Distribuição do número de casos fatais com resultado toxicológico positivo para um ou mais xenobióticos no ano 2007.

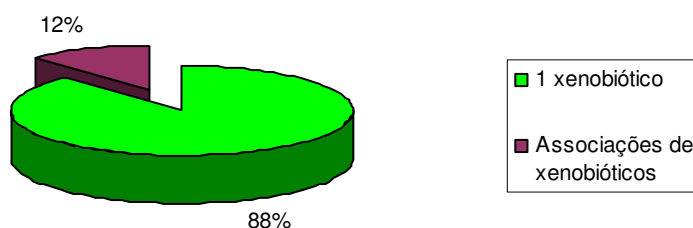


Figura 5 - Distribuição do número de casos fatais com resultado toxicológico positivo para um ou mais xenobióticos no ano 2008.

8.1.1.1 Pesticidas

Em 2007 e 2008 verificou-se a presença de pesticidas em, 2,8% e 1,9% dos casos em estudo, tendo ocorrido um decréscimo de 28,6% no número de casos com resultado positivo para a pesquisa de pesticidas. Em 66% dos casos estudados em 2007, os pesticidas foram detectados sem a presença de qualquer outro XB, enquanto em 2008 a maioria dos casos (40%) apresentava os pesticidas associados a fármacos. Através da observação da figura 3 podemos constatar que a associação com o etanol foi a responsável pelo segundo maior número de casos, resultando num crescimento de 25%.

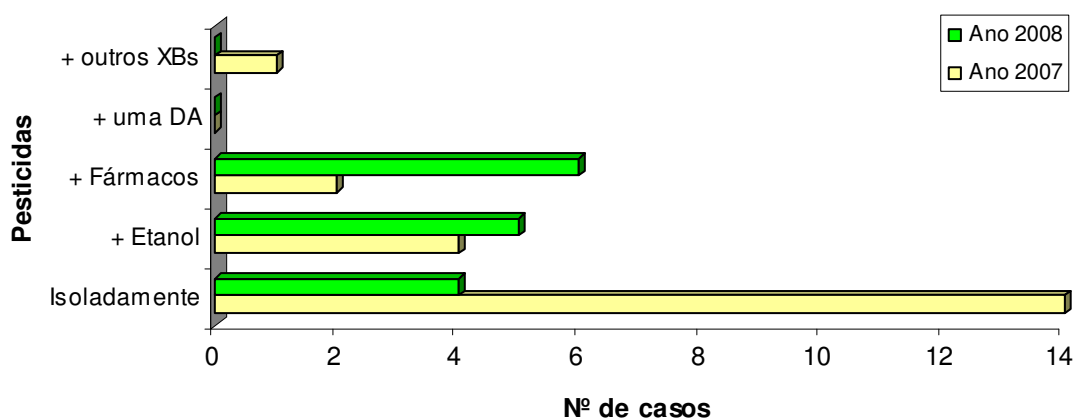


Figura 6 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para a pesquisa de pesticidas isoladamente ou em associação (+).

* DA; Droga de abuso.

* XBs; xenobióticos.

8.1.1.2 Etanol

O etanol foi o XB mais vezes detectado nos casos de vítimas fatais com presença de XBs sujeitos a autópsia na Delegação Norte do INML, I.P. e GML na sua dependência, tendo-se verificado uma prevalência de 67,2% e em 61,6% dos casos referentes ao período em estudo (Tabela 3). Destes casos, a maioria apresentava etanol isoladamente (87% em 2007 e 86% em 2008) (Figura 7).

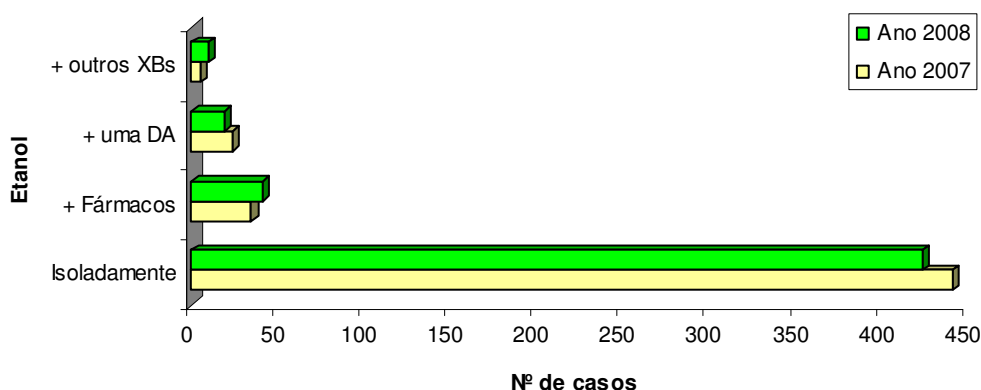


Figura 7 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para o etanol isoladamente ou em associação (+).

* DA; Droga de abuso.

* XBs; xenobioticos.

Em 2008 verificou-se um aumento (17,1%), em relação ao ano anterior, no número de casos em que o etanol foi detectado associado a fármacos e de 100% em relação á associação a outros XBs. A diminuição mais acentuada deu-se na associação do etanol a drogas de abuso (Tabela 3).

8.1.1.3 Fármacos

A presença de fármacos observou-se em 30,5% (em 2007) e 38,9% (em 2008) dos casos com pelo menos um resultado positivo. Através da Figura 8, observa-se que a maioria dos casos apresentava os fármacos de forma isolada, isto é sem estarem associados a outros XBs. Já em termos de associação, a mais predominante foi a com o etanol, que esteve presente em 15% (ano 2007) e 13% (ano 2008) dos casos positivos para a presença de fármacos.

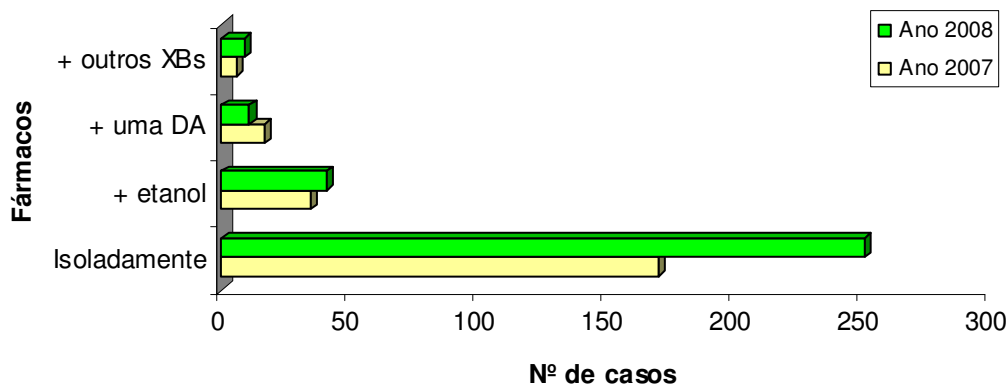


Figura 8 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para fármacos isoladamente ou em associação (+).

* DA; Droga de abuso.

* XBs; xenobioticos.

8.1.1.4 Opióides

Os opióides foram detectados em 6,4% e 5,4% dos casos estudados, respectivamente em 2007 e 2008, resultando num decréscimo de 10,4% no número de casos. No ano 2007, predominaram os casos em que os opióides se apresentavam em associação com outros XBs (Figura 9). Nesta associação, consideraram-se todos os casos em que se detectou opióides associados a dois ou mais XBs, ou associados apenas com pesticidas, ou monóxido de carbono, ou solventes voláteis. No ano de 2008, predominaram os casos em que os opióides foram detectados sem a presença de qualquer outro XB.

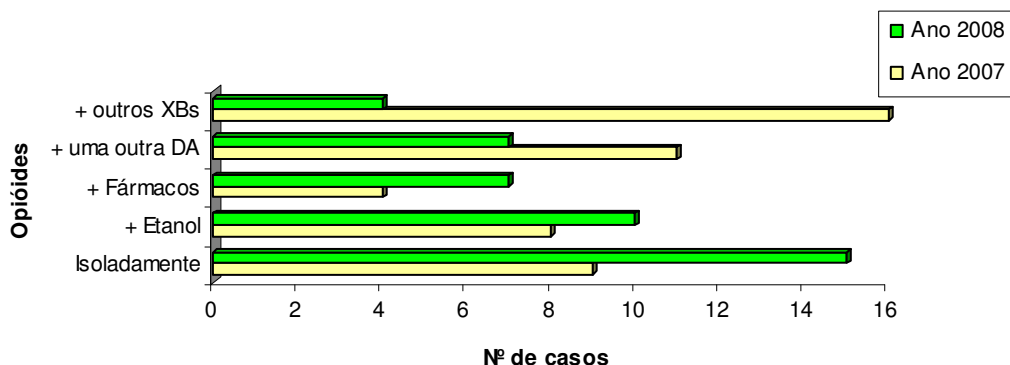


Figura 9 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para opióides isoladamente ou em associação (+).

* DA; Droga de abuso.

* XBs; xenobioticos.

8.1.1.5 Canabinóides

Os canabinóides estiveram presentes em 3,1% (em 2007) e 1,6% (em 2008) dos casos em estudo, revelando um decréscimo de 43,5% no número de casos em que esteve presente este XB (Tabela 3). Observou-se ainda, uma diminuição no número de casos em que os canabinóides foram detectados isoladamente, ou em associações com outros XBs (Figura 10).

Nos anos em estudo, predominaram os casos em que os canabinóides foram detectados isoladamente (Figura 10), sendo o etanol a associação mais frequente com 30 e 23% dos casos, para os anos 2007 e 2008, respectivamente.

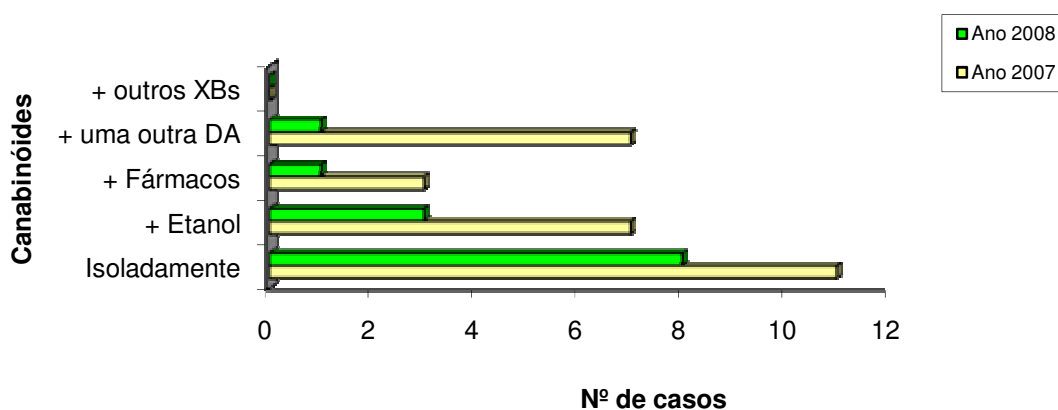


Figura 10 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para canabinóides isoladamente ou em associação (+).

* DA; Droga de abuso.

* XBs; xenobióticos.

8.1.1.6 Cocaína

Nos anos em estudo, a cocaína esteve presente em 4% e 2,4% dos casos em estudo (Tabela 3), verificando-se um decréscimo de 36,7% no número de casos, e um predomínio (40% em 2007 e 42% em 2008) dos casos em que a cocaína estava associada a outros XBs (Figura 11). Nesta associação consideram-se todos os casos em que a cocaína estava associada a dois ou mais XBs, não se tendo registado nenhum caso de associação apenas a pesticidas, ou a monóxido de carbono ou a solventes voláteis.

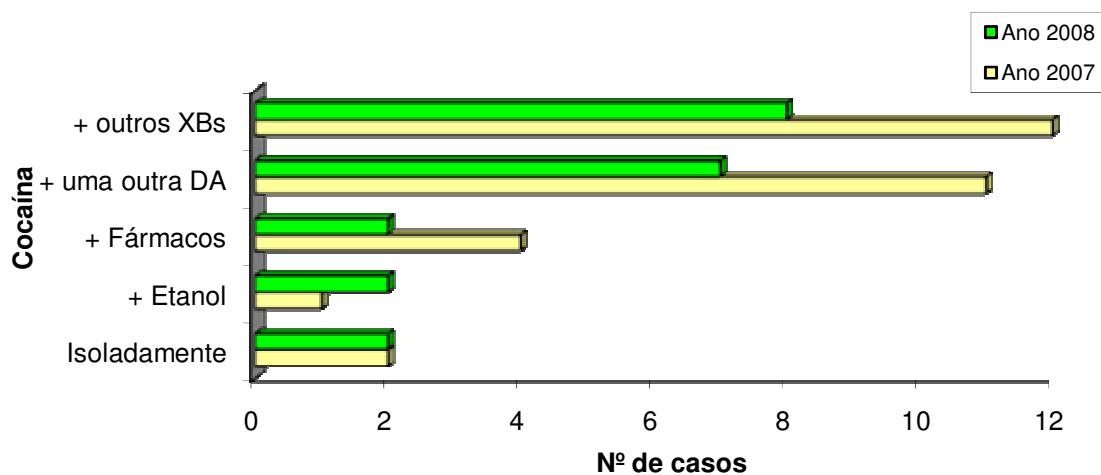


Figura 11 - Distribuição do número de casos com resultado toxicológico positivo para cocaína isoladamente ou associação (+).

* DA; Droga de abuso.

* XBs; xenobióticos.

8.1.1.7 Anfetaminas e derivados

O único caso que envolveu anfetaminas e derivados, em 2007, ocorreu num indivíduo do género masculino, em que se verificou a presença de MDMA. Este XB foi detectado sem estar associado a qualquer outro XB. Em 2008, o caso refere-se à intoxicação acidental de um indivíduo do género masculino, em estavam presentes outras drogas de abuso (opóides e cocaína).

8.1.1.8 Monóxido de carbono

Os casos com presença de monóxido de carbono corresponderam a 2% e 1,5% dos casos estudados em 2007 e 2008, respectivamente. Verificou-se uma diminuição de 20% no número de casos em que o monóxido de carbono foi detectado, apresentando a maioria o monóxido de carbono associado a etanol (Figura 12).

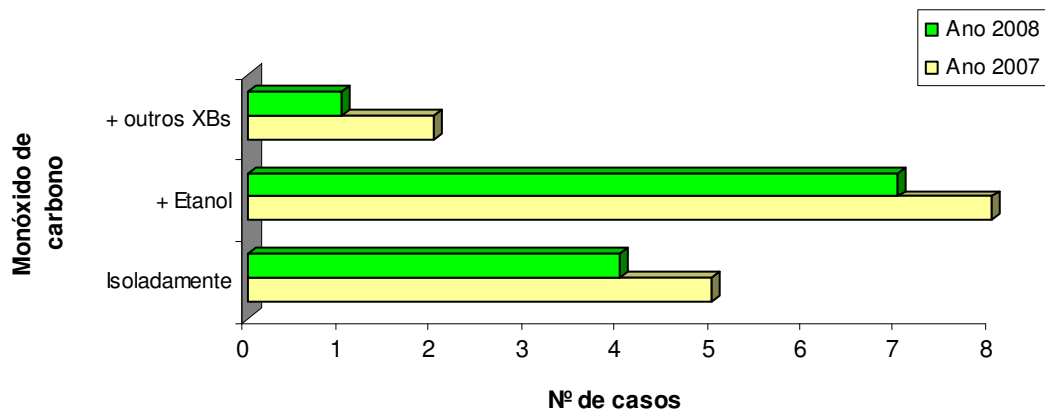


Figura 12 - Distribuição do número de casos com resultado positivo para monóxido de carbono isoladamente ou em associação (+).

8.1.3 Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo por género

A maioria dos casos fatais com consumo de pelo menos um XB ocorreu, em 2007 e em 2008, com valores iguais a 77% para casos correspondentes a indivíduos do género masculino, 22% para casos de indivíduos do género feminino, restando 1% para os casos de indivíduos de género desconhecido (Figuras 13 e 14).

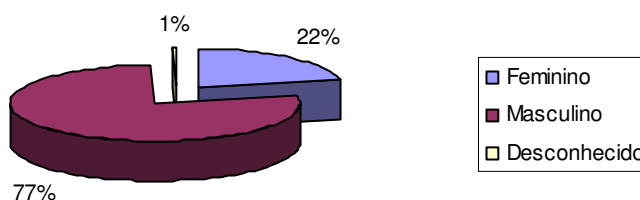


Figura 13 - Distribuição do número de casos fatais com resultado positivo por género no ano 2007.

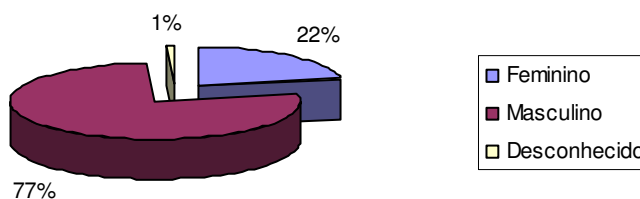


Figura 14 - Distribuição do número de casos fatais com resultado positivo por género no ano 2008.

A partir da Tabela 4 podemos observar que a distribuição dos casos por XB e género, apresenta sempre um predomínio do género masculino. Salienta-se o facto dos XBs como o etanol, opióides, canabinóides, cocaína, anfetaminas e derivados, e monóxido de carbono apresentarem percentagens de indivíduos do género masculino superiores a 80%, nos anos em estudo.

Tabela 4 - Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo por xenóbiotico e por género.

Xenobiótico	Ano	Indivíduos género Masculino (%)	Indivíduos género Feminino (%)	Indivíduos género Desconhecido (%)
Pesticidas	2007	81	19	0
	2008	67	33	0
Etanol	2007	86	14	0
	2008	85	14	1
Fármacos	2007	58	42	0
	2008	62	38	0
Opióides	2007	88	8	4
	2008	86	14	0
Canabinóides	2007	92	4	4
	2008	92	8	0
Cocaína	2007	86	7	7
	2008	83	17	0
Anfetaminas e derivados	2007	100	0	0
	2008	100	0	0
Monóxido de carbono	2007	80	20	0
	2008	92	8	0

8.1.4 Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo por amostra biológica utilizada na análise toxicológica

A amostra biológica utilizada na maioria dos casos analisados foi o sangue (Figura 15), tendo sido utilizada em 94,9% dos casos. De referir, a urina como o segundo tipo de amostra biológica mais usada.

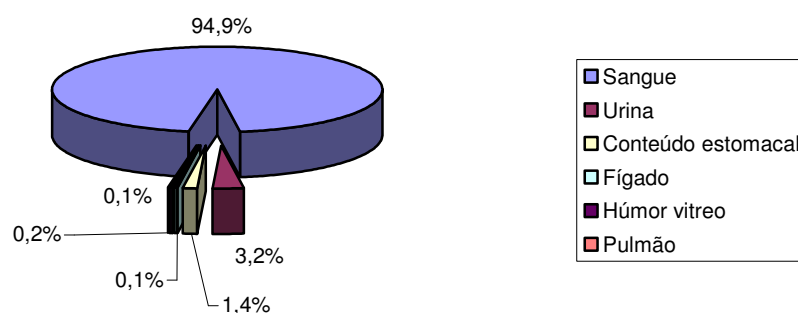


Figura 15 - Distribuição do número de casos fatais com pelo menos um resultado positivo por amostra biológica.

8.2 Caracterização das intoxicações fatais nas vítimas autopsiadas na Delegação Norte do INML, I.P.

Em 2007 e em 2008 foram realizadas, respectivamente, 279 e 298 autópsias com resultado toxicológico positivo. Dos casos fatais autopsiados no Serviço de Patologia Forense da Delegação Norte do INML, I.P. 167 e 193 casos, apresentaram os XBs em concentrações consideradas terapêuticas, segundo a Tabela do TIAFT (Tabela 5), sendo que nos restantes os XBs detectados estavam presentes em concentrações acima das terapêuticas, ou eram XBs sem indicação terapêutica (onde se incluiu drogas de abuso, o monóxido de carbono e os pesticidas). O etanol, embora não tenha indicação terapêutica (à excepção das intoxicações por metanol ou etilenoglicol), possui na Tabela do TIAFT um intervalo de concentrações consideradas terapêuticas. No entanto estabeleceu-se que neste trabalho retrospectivo a concentração de 2250 mg/L (concentração mínima letal segundo a Tabela do TIAFT) seria a concentração que permitiria distinguir os casos em que o etanol teria implicação letal, dos outros em que poderia estar acima da concentração terapêutica, mas sem implicação letal. Assim, os casos em que o etanol estava abaixo desta concentração, foram colocados no grupo de casos com XB em concentração terapêutica.

Tabela 5 - Distribuição do número de casos do Serviço de Patologia Forense por concentração do terapêutica ou tóxica e por ano.

		Ano 2007	Ano 2008
Casos do Serviço de Patologia Forense	Casos com XB em concentração terapêutica	167 (60%)	193(65%)
	Casos com XB em concentração acima da terapêutica ou com XB sem indicação terapêutica	112 (40%)	105 (35%)
	Total de casos	279 (100%)	298 (100%)

8.2.1 Casos do Serviço de Patologia Forense com XBs em concentrações acima da terapêutica ou com XBs sem indicação terapêutica

8.2.1.1 Distribuição por causa de morte

O facto de um caso apresentar pelo menos um XB em concentração acima da terapêutica, ou de ter um XB sem indicação terapêutica, não implica que a causa de morte seja intoxicação. As causas de morte dividiram-se em: asfixia (que engloba asfixia por obstrução por corpo estranho, por submersão em meio líquido, e por enforcamento); acidente de viação; trucidamento por comboio; intoxicação (engloba intoxicação por etanol, fármacos, pesticidas, drogas de abuso, monóxido de carbono, associações entre XBs); outras causas de morte (engloba queda, queimadura, lesões traumáticas, mortes por causa natural, morte por acidente de trabalho e outras mortes que não se enquadram nas classificações anteriores).

As mortes por intoxicação correspondem à principal causa de morte nos casos com XB acima da concentração terapêutica ou com XB sem indicação terapêutica (Figuras 16 e 17), sendo no entanto, relevante referir os casos de asfixia e de acidentes de viação em que estavam presentes XBs em concentração acima da terapêutica e/ou sem indicação terapêutica.

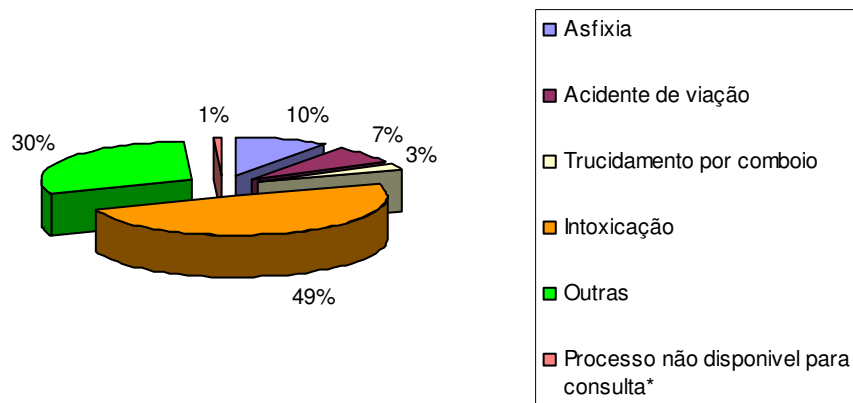


Figura 16 - Distribuição do número de casos fatais por causa de morte no ano 2007.

*Processo não disponível para consulta, corresponde a processos que estavam a ser consultados no âmbito de outros trabalhos e por isso não se encontravam no arquivo.

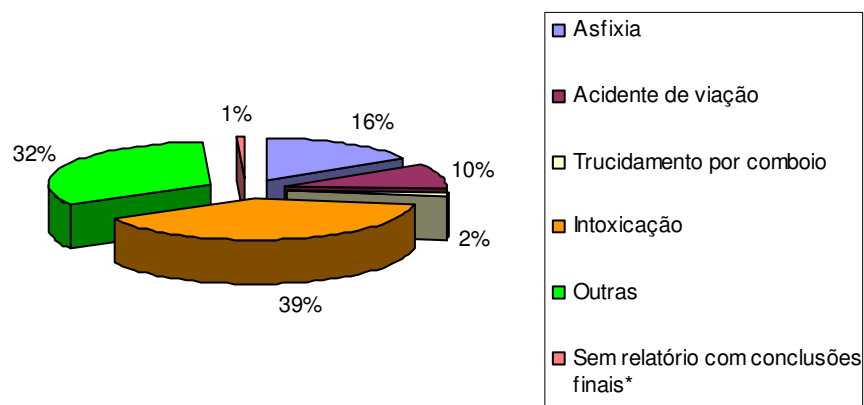


Figura 17 - Distribuição do número de casos fatais por causa de morte no ano 2008.

*Sem relatório com conclusões finais, são relatórios que ainda aguardam relatório toxicológico e contêm apenas relatório com conclusões preliminares.

8.2.1.2 Mortes por intoxicação

A caracterização das mortes por intoxicação é um dos objectivos mais importantes deste trabalho retrospectivo. Em 2007, 49% (54) dos casos com XBs em concentrações acima da terapêutica ou sem indicação terapêutica foram atribuídos a morte por intoxicação (Figura 16), mantendo-se no ano seguinte (17 casos), o predomínio da causa de morte por intoxicação (Figura 17).

a) Distribuição por género

Os indivíduos envolvidos neste tipo de morte são maioritariamente do género masculino (Figuras 18 e 19).

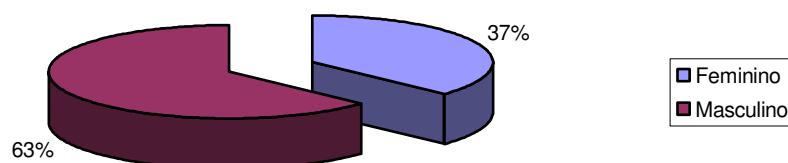


Figura 18 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações e por género, ano 2007.

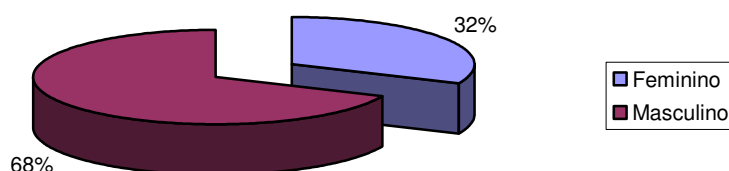


Figura 19 - Distribuição do número de casos de fatais por intoxicações e por género, ano 2008.

b) Distribuição por faixa etária

Dos indivíduos cuja causa de morte foi intoxicação, as faixas etárias dos 31 aos 40 anos (em 2007) e a dos 41 aos 50 anos (em 2008) são as que compreendem o maior número de casos (Figura 20). No ano de 2007, 40% dos indivíduos com morte por intoxicação tinham idade compreendida entre os 31 e os 40 anos, observando-se que no ano seguinte a maioria (44%) dos indivíduos intoxicados apresentavam idade entre 41 e 50 anos.

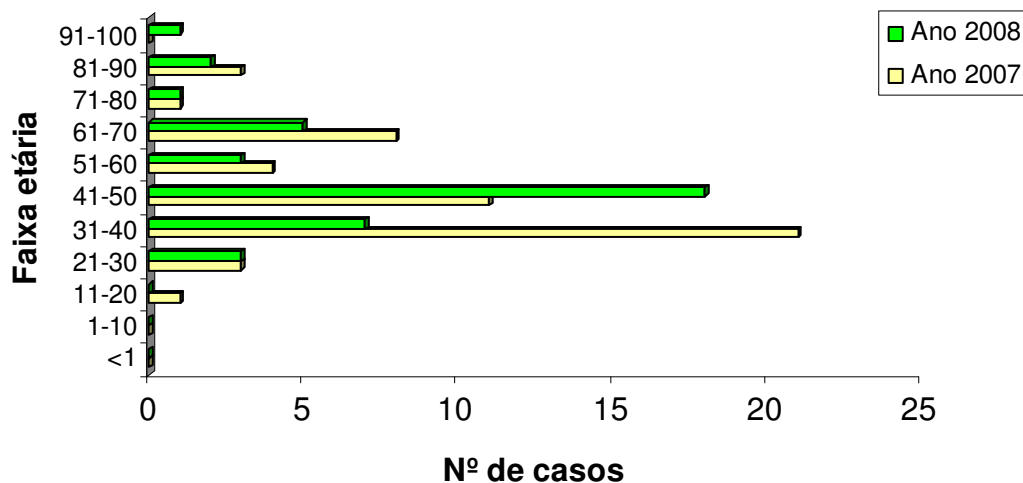


Figura 20 - Distribuição do número de casos de fatais por intoxicações e por idade.

c) Distribuição por etiologia médico-legal

Os casos de morte por intoxicação apresentaram, nos dois anos em estudo diferentes etiologias médico-legais. No ano de 2007, e tendo em conta aqueles casos com etiologia médico-legal comprovada, a etiologia médico-legal mais comum nos casos de intoxicação foi a acidental, enquanto em 2008 a etiologia médico-legal predominante foi o suicídio (Figura 21 e 22).

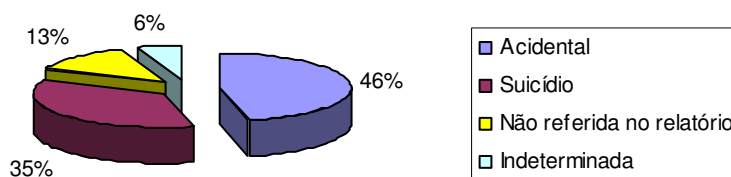


Figura 21 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações e por etiologia médico-legal no ano 2007.

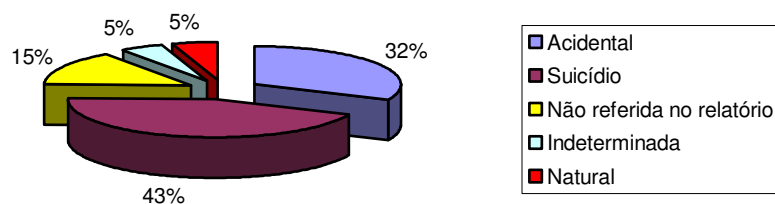


Figura 22 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações e por etiologia médico-legal no ano 2008.

d) Distribuição por tipo de intoxicação

Analisando a Figura 23, verifica-se que a intoxicação por fármacos é a forma mais comum de intoxicação fatal, seguida do etanol (no ano de 2008) e das drogas de abuso (no ano de 2007). É de notar, que os tipos de intoxicação com maior expressão (intoxicação por fármacos, por etanol, por drogas de abuso, por pesticidas e por monóxido de carbono) são intoxicações provocadas por um único tipo de XBs.

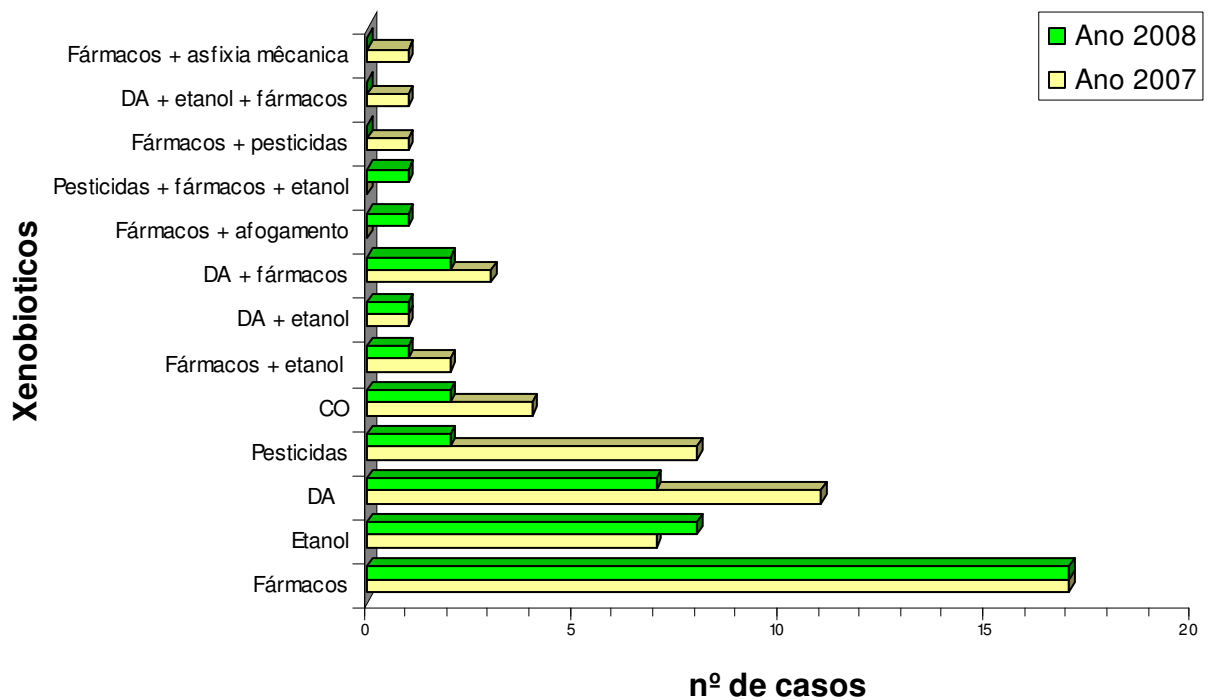


Figura 23 - Distribuição do número de casos de intoxicações por xenobioticos ou associações de xenobióticos(+).

* DA; Drogas de abuso.

* CO; Monóxido de carbono.

e) Distribuição por etiologia médico-legal *versus* tipo de intoxicação

No período em estudo observa-se que as intoxicações de etiologia accidental ocorrem maioritariamente, devido à utilização de drogas de abuso (Figura 24), seguindo-se o consumo de etanol que é assim responsável pelo segundo tipo de intoxicação accidental fatal mais frequente.

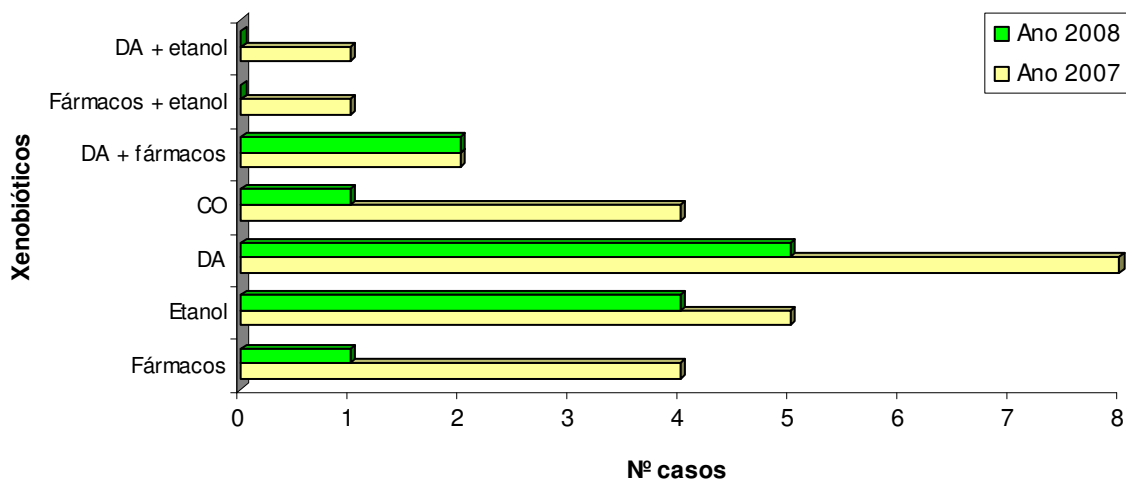


Figura 24 - Distribuição do número de casos de intoxicações acidentais por xenobiótico ou associações de xenobióticos (+).

* DA; Drogas de abuso.

* CO; Monóxido de carbono.

O recurso a fármacos é o método de intoxicação mais prevalente nos casos de suicídio por intoxicação (Figura 25), sendo também importante fazer referência aos pesticidas no ano de 2007.

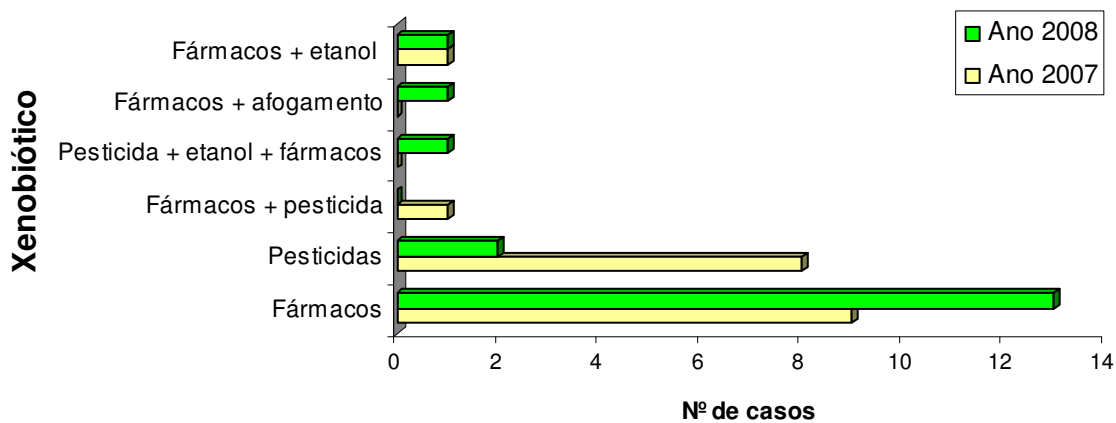


Figura 25 - Distribuição do número de casos de intoxicações intencionais por xenobióticos ou associações de xenobióticos (+).

f) Distribuição por tempo de sobrevida

Nos casos fatais por intoxicação, na sua maioria, não se registou sobrevida. Nos casos em que houve sobrevida, em 2007, verificou-se que o intervalo predominante é o compreendido entre as 13 e 24h, seguindo-se o intervalo de 1 a 6h. Em 2008, ocorreram 3 casos em que se designou o tempo de sobrevida como “algumas horas”, não havendo nenhum caso com referência ao número aproximado de horas, impossibilitando assim que se incluíssem estes casos nas categorias criadas.

g) Via de administração

A maioria das intoxicações ocorreu por via oral (Figura 26). Em 16 casos (em 2007) e em 8 casos (em 2008) em que não há referência à via utilizada.

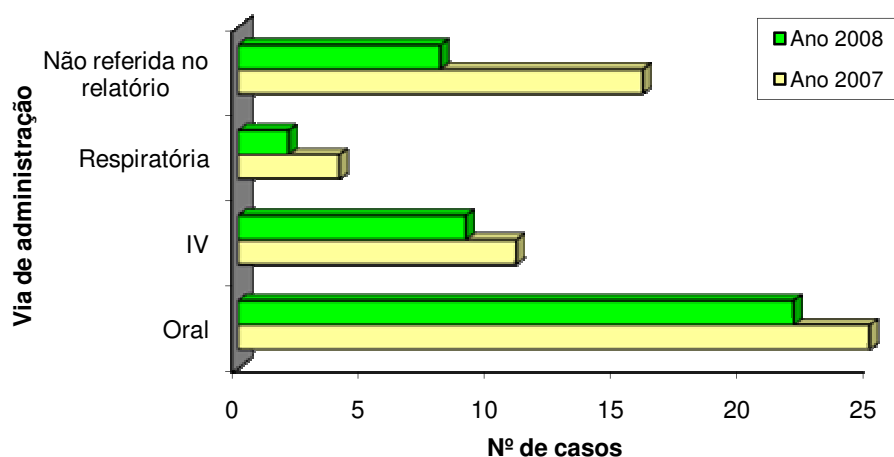


Figura 26 – Distribuição do número de casos de intoxicações por via de administração.

* IV; via intravenosa.

8.2.1.2.1 Intoxicação apenas por fármacos

a) Distribuição por género

Tanto no ano de 2007, como no ano de 2008 o número de indivíduos intoxicados com fármacos foi de 17 indivíduos, 8 dos quais pertenciam ao género masculino (47%) e 9 ao género feminino (53%) (Figuras 27 e 28).

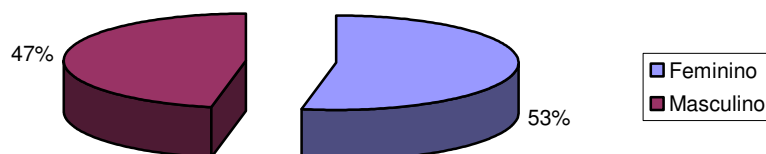


Figura 27 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por género no ano 2007.

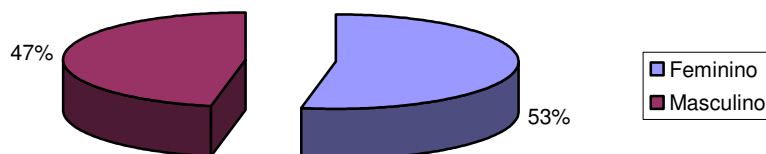


Figura 28 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por género no ano 2008.

b) Distribuição por faixa etária

No ano de 2007, as idades dos indivíduos intoxicados estavam compreendidas entre os 20 e os 81 anos, encontrando-se a maioria no intervalo entre 31 e 40 anos. No ano seguinte, observou-se que as idades variaram entre 26 e 93 anos, registando-se o maior número de casos no intervalo dos 41 a 50 anos (Figura 29).

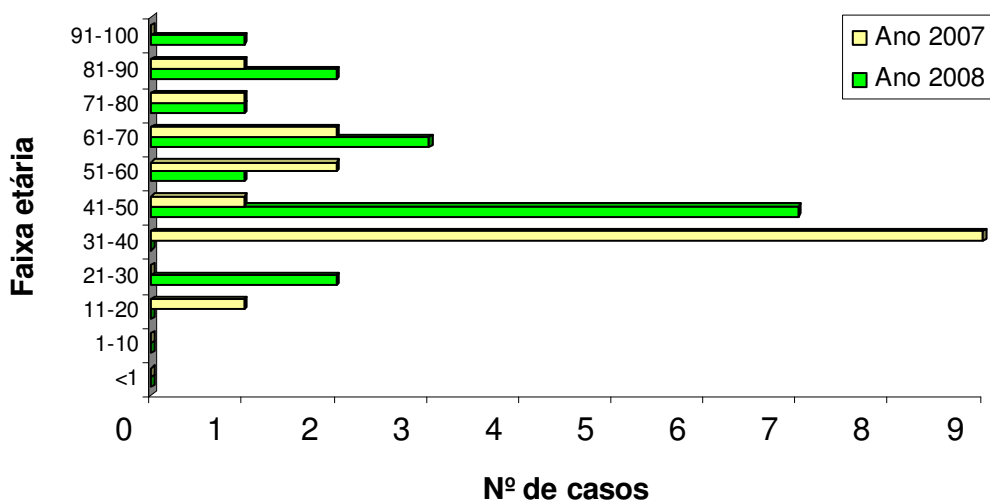


Figura 29 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por faixa etária , nos anos de 2007 e 2008.

c) Distribuição por etiologia médico-legal

Analisando as Figuras 30 e 31, observa-se que o suicídio é a etiologia médico-legal com maior prevalência nos casos de intoxicação por fármacos, no período estudado.

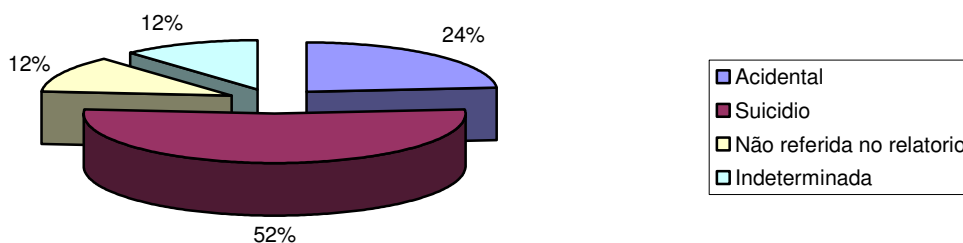


Figura 30 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por etiologia médico-legal no ano 2007.

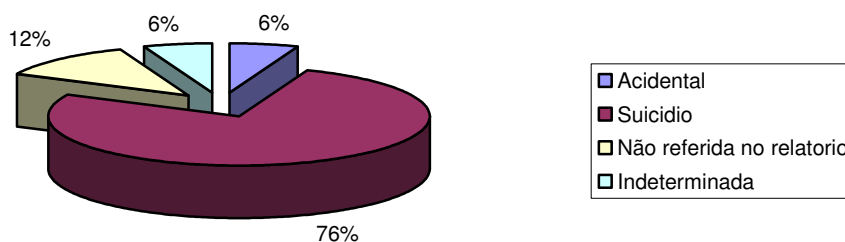


Figura 31 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por etiologia médico-legal no ano 2008.

d) Distribuição por tempo de sobrevida

Os casos em que não existiu sobrevida ou em que não havia referência ao tempo de sobrevida no relatório de autópsia corresponderam à maioria dos casos de intoxicação por fármacos (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição do número de casos de intoxicação por fármacos com sobrevida.

		Ano	
		2007	2008
Casos	Com sobrevida	2	3
	Sem sobrevida ou sem referência no relatório de autópsia	15	14

Em 2007, verificou-se que dos 17 casos de intoxicação por fármacos só 2 conseguiram ter sobrevida durante algum tempo. Um dos casos foi o de um suicídio com bromazepam, em que o indivíduo teve 10,5 horas de sobrevida, correspondendo o outro a uma intoxicação acidental com metadona em que o indivíduo teve um sobrevida de 6 horas. Nos três casos ocorridos em 2008, o relatório de autópsia apenas referia que os indivíduos tinham tido algumas horas de sobrevida sem que houvesse especificação do número de horas.

e) Distribuição por via de administração do XB

A via mais utilizada para administrar o XB, nas intoxicações por fármacos, é a via oral (Figura 32).

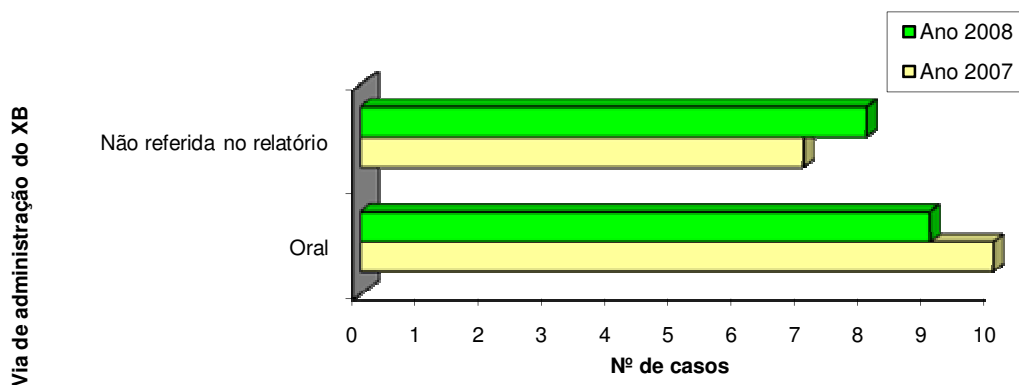
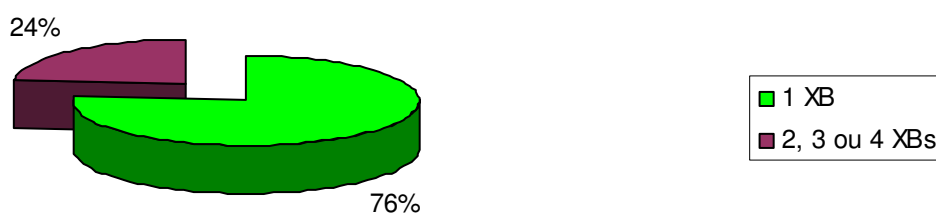


Figura 32 – Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por via de administração.

Em 42% (em 2007) e 47% (em 2008), não há referência no relatório de autópsia á via de administração utilizada.

f) Distribuição de acordo com o número de XBs responsáveis pela intoxicação

Os casos de intoxicação ocorridos nos dois anos estudados apresentam uma prevalência de intoxicação por um único fármaco (Figuras 33 e 34).



Figuras 33 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por número de xenobióticos (XBs) responsáveis pela morte no ano de 2007.

* XBs; Xenobióticos.

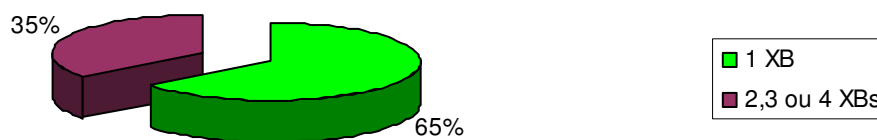


Figura 34 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos e por número de xenobióticos (XBs) responsáveis pela morte no ano de 2008.

* XBs; Xenobióticos.

g) Distribuição por grupo farmacológico dos XBs responsáveis pela intoxicação

Os XBs responsáveis pelas intoxicações por fármacos pertencem maioritariamente ao grupo dos fármacos antidepressivos (nos anos de 2007 e 2008) e ao grupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (ano 2007) (Figura 35). No entanto, vários casos tiveram mais que um XB a provocar a morte e é importante determinar quantos grupos farmacológicos estiveram implicados no mesmo caso de intoxicação. Assim, a partir da Figura 36, verifica-se que na maioria dos casos estiveram presentes XBs de 2 grupos farmacológicos, e sabendo que todos os casos de 2008 tiveram 2 grupos farmacológicos envolvidos, podemos verificar que na maioria das intoxicações por fármacos co-existem fármacos de dois grupos farmacológicos.

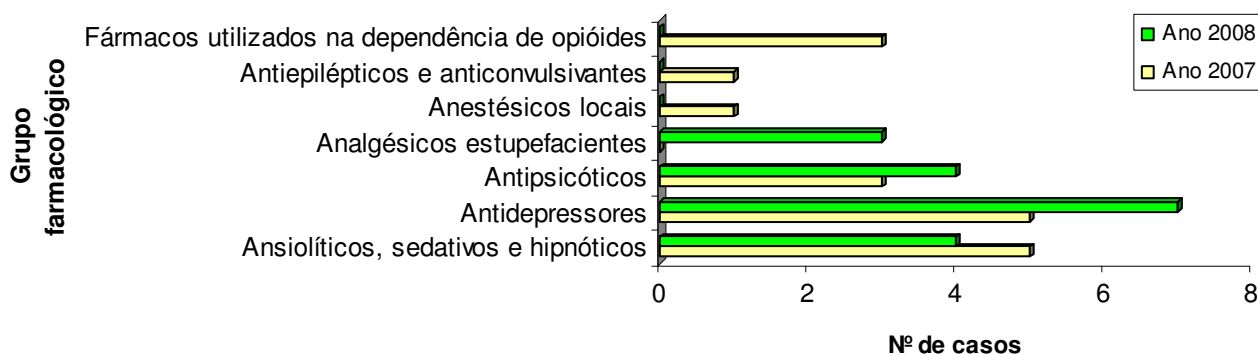


Figura 35 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos por grupo farmacológico.

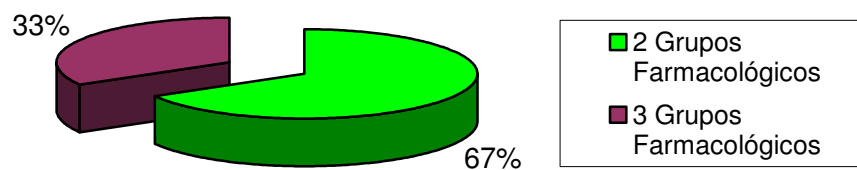


Figura 36 – Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos por número de grupos farmacológicos responsáveis pela morte no ano 2007.

h) XB detectado nos exames toxicológicos *versus* XB responsável pela morte

A Figura 37 relaciona, para o ano de 2007, o número de casos de intoxicação por fármacos com os XBs presentes e XBs responsáveis pela morte. Os XBs que foram detectados mais vezes foram: o etanol e a metadona (detectados em 4 casos) seguindo-se o desalquilflurazepam (metabolito do flurazepam) (detectado em 3 casos).

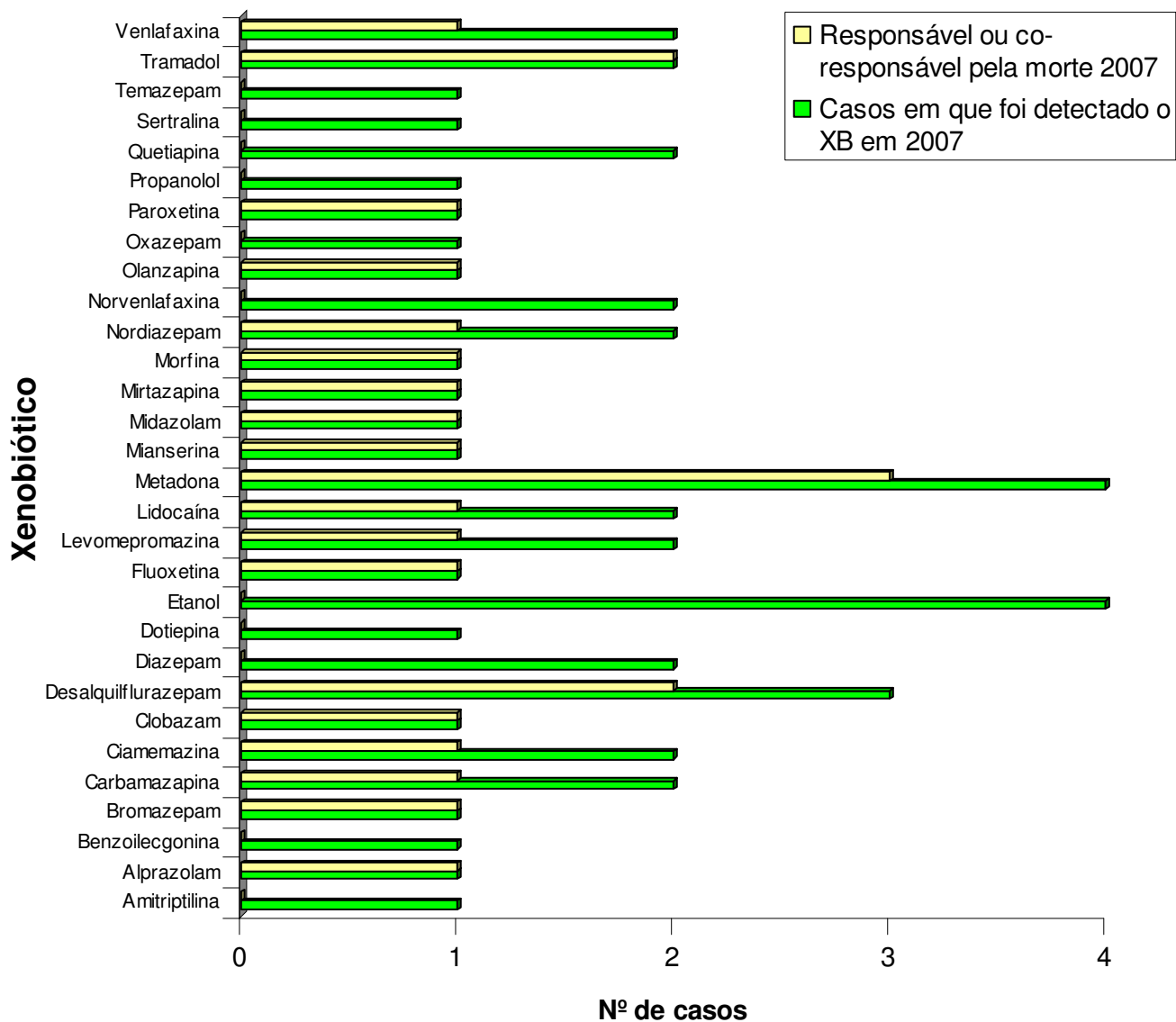


Figura 37 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos, por xenobiótico (XB) detectado e responsável pela morte no ano 2007.

Ser detectado nas análises toxicológicas não implica que o XB tenha sido considerado o responsável ou co-responsável pela morte. O etanol foi detectado em 4 casos, mas em nenhum foi considerado responsável, nem co-responsável pela morte. O mesmo aconteceu para os seguintes XBs: amitriptilina, benzoilecgonina (metabolito da cocaína), diazepam, dotiepina, oxazepam, propranolol, quetiapina, sertralina, temazepam. Comparativamente à venlafaxina, a norvenlafaxina (que é um seu

metabolito) mantém-se presente no organismo por mais tempo e daí ter sido detectada em 3 casos apesar de o XB-pai não ter sido detectado num dos casos. Podemos ainda verificar que, em termos de letalidade, os XB que foram considerados responsáveis ou co-responsáveis pela morte em todos os casos em que foram detectados foram os seguintes: alprazolam, bromazepam, clobazam, fluoxetina, mianserina, midazolam, mirtazapina, morfina, olanzapina, paroxetina e tramadol. Destes XBs o alprazolam, o bromazepam, a fluoxetina, a mianserina, a mirtazapina, a morfina, a paroxetina e o tramadol, foram considerados únicos responsáveis pelas mortes.

À metadona foi atribuída a responsabilidade ou co-responsabilidade pela morte em 3 dos 4 casos em que estava presente. Em dois destes casos foi considerada única responsável pela morte, no outro caso foi considerada co-responsável em associação com o desalquilflurazepam (metabolito do flurazepam). Verifica-se ainda que a metadona é o XB que provocou sozinha ou em associação com outros XB o maior número de mortes por intoxicação medicamentosa (responsável por 3 mortes), seguindo-se o tramadol e o flurazepam (detectado através do seu metabolito desalquilflurazepam).

Em 2008, os XB detectados em mais casos foram o alprazolam e a ciamemazina, sendo que o trihexafenidrilol, o paracetamol, o nordiazepam (metabolito do diazepam), a lidocaína, o flurazepam, o etanol, o diazepam, a clomipramina e a benzoilecgonina, não foram considerados responsáveis ou co-responsáveis em nenhum dos casos. Através da Figura 38 podemos observar que a venlafaxina, o tramadol, a sertralina, a mirtazapina, a fluoxetina, a cimemazina, o alprazolam e a amitritiplina foram considerados responsáveis pela morte em todos os casos em que foram detectados.

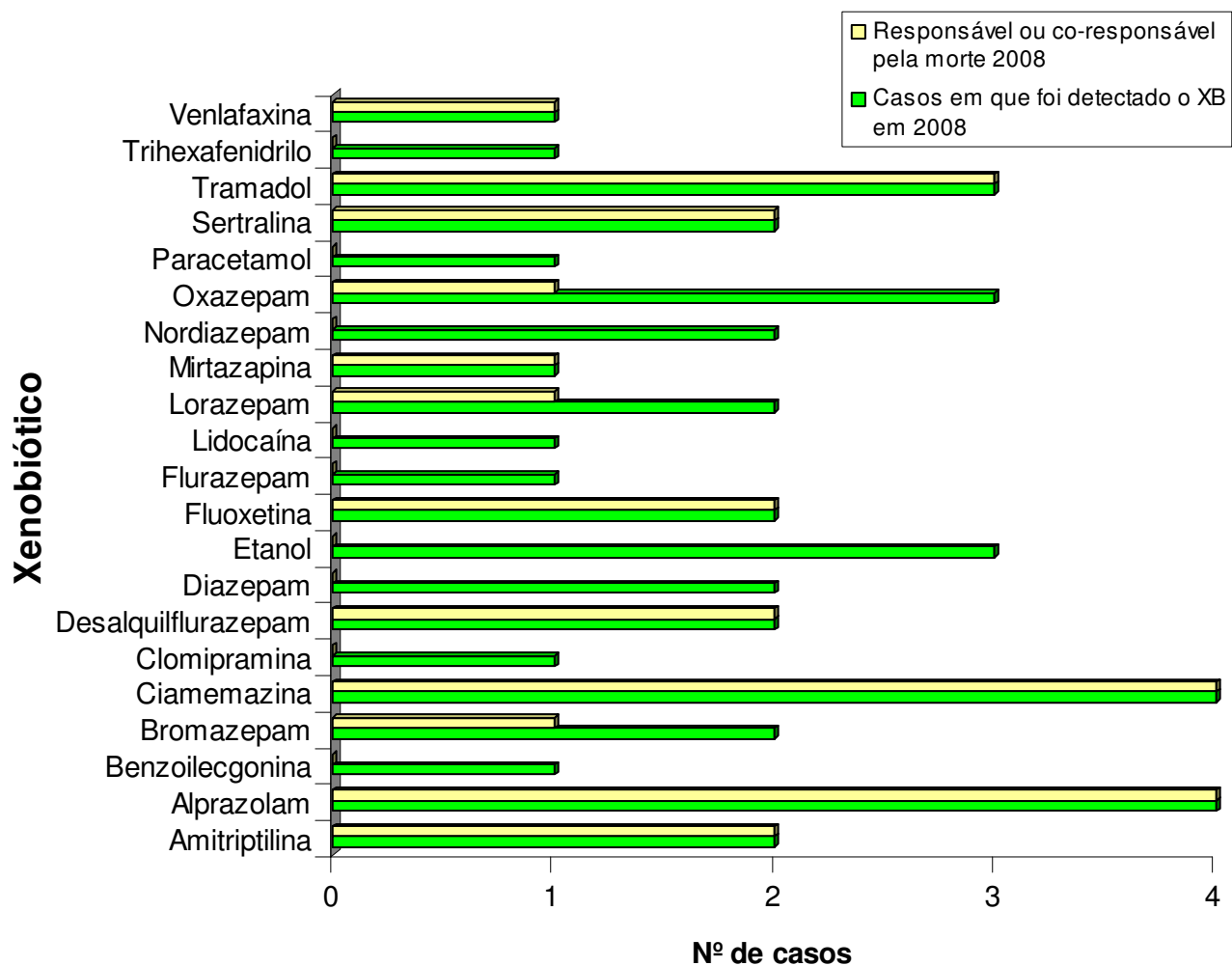


Figura 38 - Distribuição do número de casos de intoxicações por fármacos, por xenobiótico (XB) detectado e responsável pela morte no ano 2008.

i) Intoxicação por fármacos *versus* presença de outros xenobióticos não responsáveis pela morte

No período estudado, 35% e 29% dos casos de intoxicação por fármacos apresentavam outros grupos de XB para além dos fármacos, tendo-se observado, em 2007, a presença de etanol (4 casos), de cocaína (1 caso) e de opióides (1 caso). Em 2008, apenas se registou a presença de etanol (4 casos) e cocaína (1 caso).

8.2.1.2.2 Intoxicação apenas por etanol

Em 2007, das 54 intoxicações fatais, 7 (13%) corresponderam a intoxicações por etanol. Um dos casos englobado neste grupo, embora tenha como causa de morte “aspiração de vômito consecutiva a intoxicação alcoólica aguda”, foi considerado intoxicação por etanol porque este XB estava em concentração acima da terapêutica e havia a menção à intoxicação na causa de morte. Houve, no entanto, diversos casos em que foi atribuída a causa de morte a aspiração de vômito, mas não se referia a intoxicação por etanol e por isso foi considerada morte por asfixia. Outro caso, aqui considerado, foi um caso que teve como causa de morte falência cardíaca num quadro de miocardiopatia isquémica e hipertensão crónica, precipitada pela intoxicação por etanol. Estes casos não foram totalmente analisados, devido ao facto de no início da pesquisa não terem sido incluídos neste grupo (foram incluídos nas outras causas de morte), e por isso só apresentam dados em relação ao género do indivíduo. Em 2008, registaram-se 8 casos.

a) Distribuição por género

As intoxicações por etanol registaram-se maioritariamente em indivíduos do género masculino (Figuras 39 e 40), sendo que a diferença de géneros é mais marcada no ano de 2008.

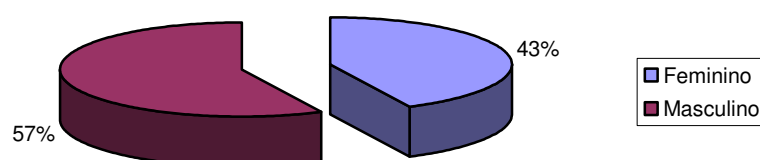


Figura 39 – Distribuição do número de casos de intoxicações por etanol e por género no ano 2007.

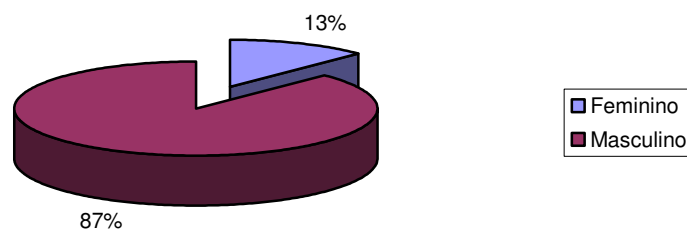


Figura 40 - Distribuição do número de casos de intoxicações por etanol e por gênero no ano 2008.

b) Distribuição por faixa etária

A maior parte dos indivíduos que sofreram uma intoxicação fatal por etanol, apresentavam idades compreendidas no intervalo dos 41 aos 50 anos.

c) Distribuição por etiologia médico-legal

As mortes por intoxicação provocadas pelo consumo de etanol ocorreram predominantemente por acidente (Figuras 41 e 42).

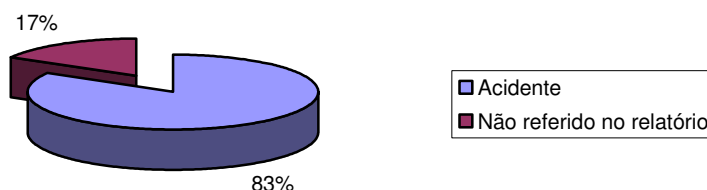


Figura 41 - Distribuição do número de casos de intoxicações por etanol e por etiologia médico-legal no ano 2007.

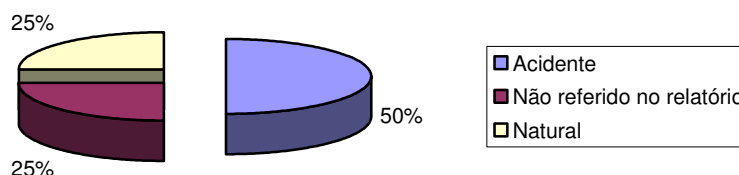


Figura 42 – Distribuição do número de casos de intoxicações por etanol e por etiologia médico-legal no ano 2008.

d) Distribuição por tempo de sobrevida

Em nenhum caso houve sobrevida.

e) Distribuição por via de administração

Em todos os casos foi utilizada a via oral.

f) Intoxicação por etanol *versus* presença de outros XBs

Nenhum dos casos apresentava presença de mais nenhum XB.

8.2.1.2.3 Intoxicação apenas por drogas de abuso

Os casos incluídos neste tipo de intoxicação, deixam de fora a droga lícita (etanol), dizendo respeito apenas aqueles por drogas de abuso ilícitas. Em 2007, observaram-se 11 casos de intoxicação por drogas de abuso, e em 2008 ocorreram 7, correspondendo respectivamente a 20% e a 17% dos casos de intoxicação em cada ano.

a) Distribuição por género

No período estudado, todos os casos foram referentes a indivíduos do género masculino.

b) Distribuição por faixa etária

Os indivíduos mais afectados por este tipo de morte foram os indivíduos com idades compreendidas entre os 31 e os 40 anos.

c) XB responsável pela morte *versus* outros xenobióticos detectados

As drogas de abuso responsáveis por estas mortes estão representadas na Figura 43, observando-se que a heroína foi droga de abuso mais implicada nestas intoxicações, seguindo-se a cocaína e a MDMA (registado num só caso).

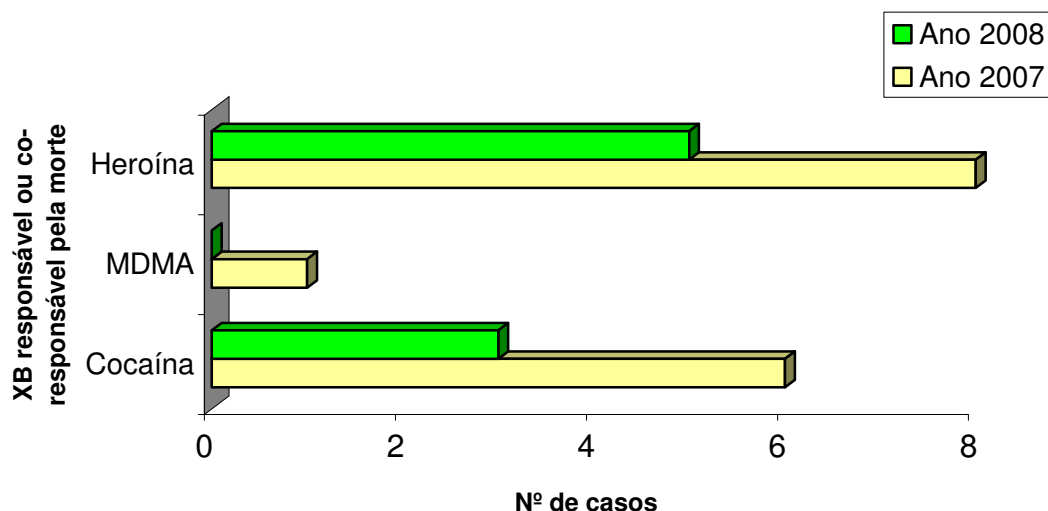


Figura 43 - Distribuição do número de casos de intoxicações por drogas de abuso e por XB responsável pela morte.

Nestes casos de intoxicação foram detectados XBs como: etanol, 6-MAM, metilecgonina, diazepam, oxazepam, ecgonina, tramadol, lidocaína, paracetamol e codeína. Em 2008, houve um caso em que estava presente MDMA, mas este XB não foi considerado o responsável pela morte, sendo a morfina a única droga de abuso que foi considerada responsável pela morte em todos os casos em que foi detectada. Este XB foi ainda o único XB que em todos os casos em que foi detectado, estava em concentração tóxica. Os XBs presentes em concentração tóxica foram: a morfina, a MDMA e a cocaína (Figuras 44 e 45). A benzoilecgonina é um metabolito da cocaína, que é útil para se determinar se houve o consumo de cocaína, mas que não pode ser considerado responsável pela morte do indivíduo porque este metabolito não é farmacologicamente activo.

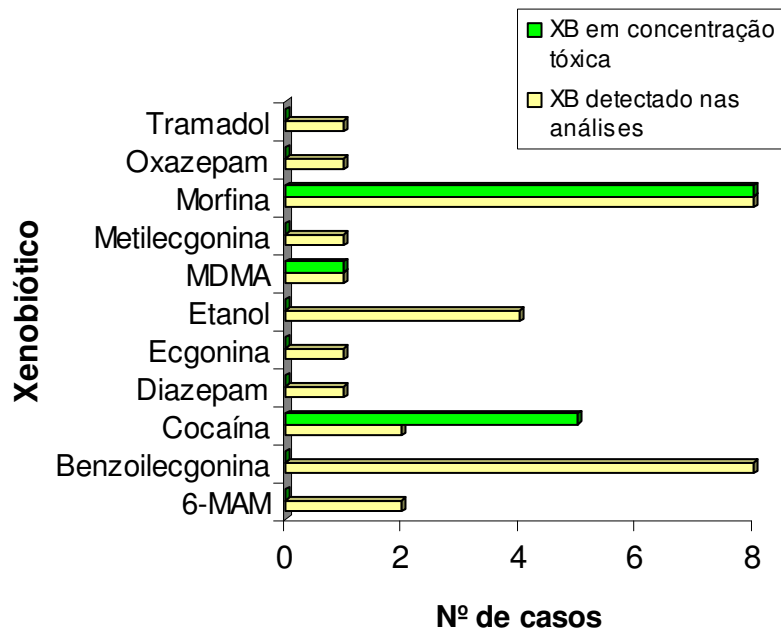


Figura 44 - Distribuição do número de casos de intoxicações por drogas de abuso, por xenobiótico (XB) detectado e XB em concentração tóxica no ano 2007.

* XB; Xenobiótico.

* 6-MAM; 6-Monoacetilmorfina.

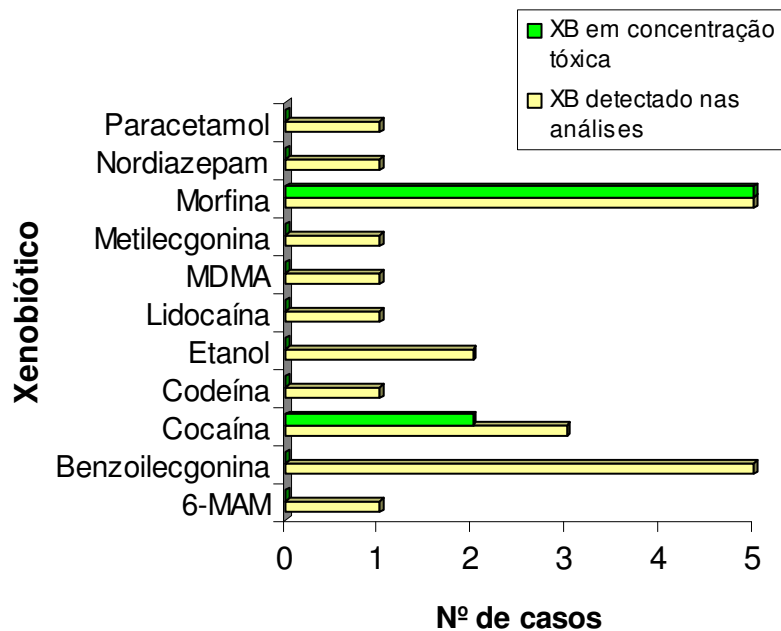


Figura 45 - Distribuição do número de casos de intoxicações por drogas de abuso, por xenobióticos (XB) detectado e XB em concentração tóxica no ano 2008.

* XB; Xenobiótico.

* 6-MAM; 6-Monoacetilmorfina.

d) Distribuição por etiologia médico-legal

As mortes por intoxicação por drogas de abuso registadas nos dois anos em estudo foram acidentais (Figuras 46 e 47).

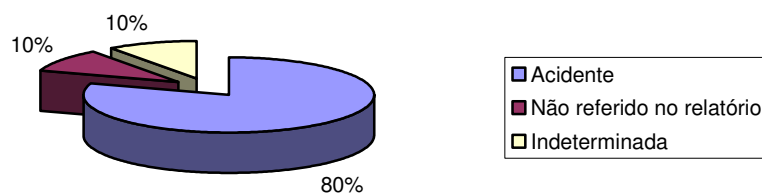


Figura 46 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas de abuso e por etiologia médico-legal ano 2007.

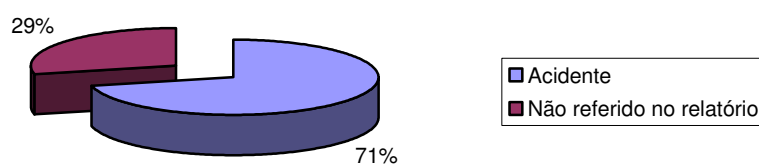


Figura 47 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas de abuso e por etiologia médico-legal no ano 2008.

e) Distribuição por tempo de sobrevida

Em nenhum caso houve sobrevida, à excepção de um, em que o indivíduo intoxicado com cocaína, em 2007, teve uma sobrevida de 6h.

f) Distribuição por via de administração

Em 3 casos do ano de 2007, não há referência á via de administração, apresentando todos os outros a via endovenosa.

8.2.1.2.4 Intoxicação apenas por pesticidas

Os casos de intoxicação por pesticidas corresponderam a 8 casos no ano de 2007 e 2 casos no ano de 2008.

a) Distribuição por género

No ano 2007, 62% dos casos de intoxicação por pesticidas ocorreram em indivíduos do género masculino, e em 2008, e tendo em conta que só se registaram 2 casos, cada um deles correspondendo a um indivíduo de género diferente, então 50% dos casos ocorreram em homens e os outro 50% em mulheres (Figuras 48 e 49).

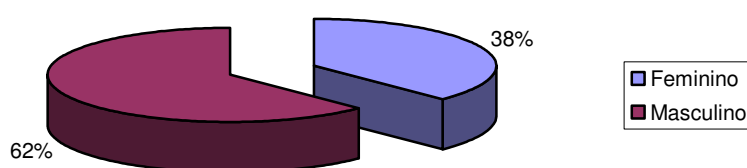


Figura 48 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas e por género no ano 2007.

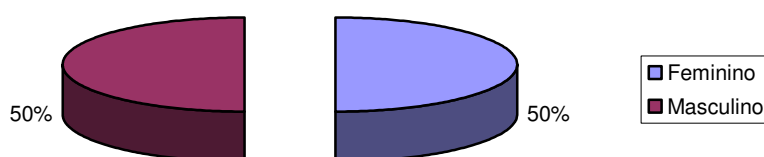


Figura 49 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas e por género no ano 2008.

b) Distribuição por faixa etária

Em 2007, o intervalo de idades predominantes nos indivíduos intoxicados foi dos 61 aos 70 anos, sendo ainda de referir que os indivíduos intoxicados por este grupo de XBs (2) tinham idades compreendidas entre os 41 e 50 anos.

c) Distribuição por modo de morte

Todos os casos foram de etiologia suicida.

d) Distribuição por XB responsável pela morte *versus* presença de outros xenobióticos

Os pesticidas responsáveis pelo maior número de mortes foram o clorfenvinfos, o quinalfos e o dimetoato.

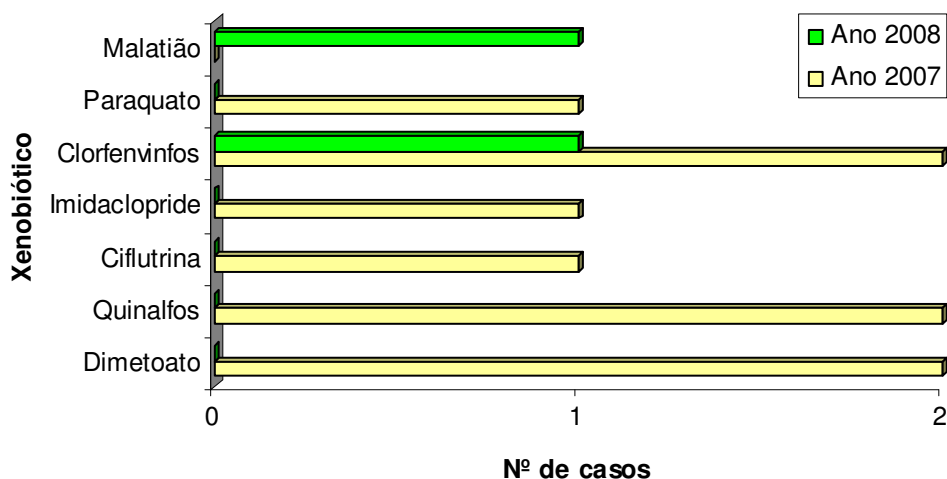


Figura 50 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas e por xenobiótico (XB) responsável pela morte.

Em alguns destes casos foram detectados outros XBs que não foram implicados na morte, a saber: tramadol, amitriptilina, lidocaína, nordiazepam, diazepam, etanol. É de notar que dos 8 casos do ano 2007, 3 tinham a presença unicamente de fármacos e os restantes só tinham o pesticida. Já em 2008, os 2 casos tinham a presença de etanol, sem que nenhum outro XB tenha sido detectado.

e) Distribuição por Grupo do pesticida responsável pela morte

A maior parte das intoxicações foram causadas por pesticidas pertencentes ao grupo dos insecticidas organofosforados (Figura 51). Em 2007, ocorreu uma intoxicação provocada pela mistura de dois pesticidas (piretróide em associação ao neonicotinóide), em que ambos foram considerados responsáveis pela morte, e ainda outra morte por intoxicação com paraquato (herbicida biperidilo). Neste último caso, o XB que estava acima da concentração terapêutica era o tramadol, mas o XB considerado responsável pela morte foi o paraquato, ainda que não tivesse sido detectado.

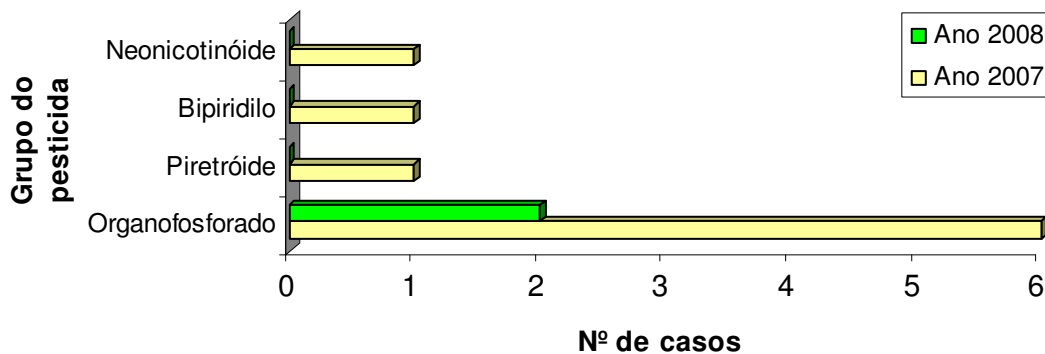


Figura 51 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas e por grupo do pesticida responsável pela morte.

f) Distribuição por via de administração

Em todas as intoxicações foi utilizada a via oral, com exceção de 2 casos em que não houve referência à via utilizada.

g) Distribuição por tempo de sobrevida

Só 5 casos apresentaram sobrevida, sendo o tempo de sobrevida mais longo igual a 216h e tendo ocorrido numa intoxicação por dimetoato. Dos 5 casos, 60% (3) eram casos de intoxicação provocados por organofosforados (Figura 52).

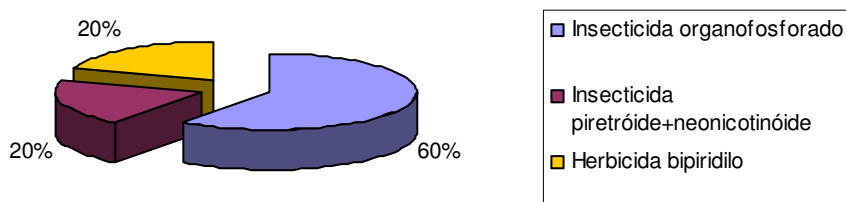


Figura 52 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por pesticidas com sobrevida e por grupo de pesticidas.

8.2.1.2.5 Intoxicação apenas por monóxido de carbono

Em 2007 e por intoxicação por monóxido de carbono assinalaram-se 4 casos, em 2008 verificaram-se 2.

a) Distribuição por género

As intoxicações ocorridas, em 2007, envolveram o mesmo número de indivíduos do género masculino e do género feminino, e em 2008 todos os casos envolveram indivíduos do género masculino.

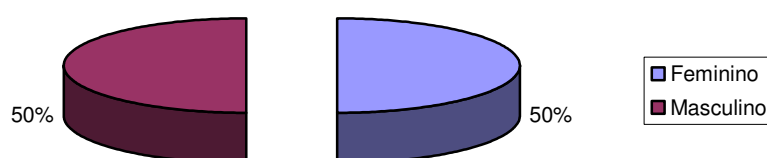


Figura 53 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por monóxido de carbono e por género no ano 2007.

b) Distribuição por faixa etária

Os indivíduos que sofreram este tipo de intoxicação tinham, maioritariamente, idades compreendidas entre 31 e 40 anos (em 2007), e entre 21 e 30, e entre 61 e 70 anos (em 2008).

c) Distribuição por etiologia médico-legal

A etiologia médico-legal é predominantemente accidental. No ano 2007, todos os casos foram accidentais, enquanto em 2008, um dos casos foi considerado de etiologia accidental, mas o outro foi considerado indeterminado.

d) Distribuição por tempo de sobrevida

Nenhum dos casos, apresentou sobrevida.

e) **Distribuição por via de administração**

A via utilizada em todos os casos foi a via respiratória, uma vez que o monóxido de carbono é um gás.

f) **Presença de outros xenobióticos não implicados na morte**

No ano de 2007, 3 dos 4 casos de intoxicação por monóxido de carbono apresentaram também a presença de etanol, sendo que em 2 casos estavam também presentes fármacos. Em 2008, só se verificou a existência de fármacos num dos casos.

8.2.1.2.6 Intoxicação por fármacos e etanol

Dos 54 casos de intoxicação, ocorridos em 2007, 2 foram atribuídos a intoxicação por fármacos e etanol. Em 2008, dos 41 casos de intoxicação apenas um se ficou a dever a intoxicação por fármacos e etanol.

Através da Tabela 7, podemos observar as características destes casos, verificando-se que o suicídio foi a etiologia de morte com maior significado e que a via oral foi a via de administração utilizada em todos os casos.

Tabela 7 - Caracterização dos casos de intoxicações por fármacos e etanol.

		Género do intoxicado	Idade (anos)	XBs responsáveis	Via de administração	Modo de morte
Ano 2007	Caso 1	feminino	45	fluoxetina etanol	oral	suicídio
	Caso 2	masculino	37	etanol diazepam nordiazepam	oral	acidente
Ano 2008	Caso 1	masculino	58	alprazolam etanol	oral	suicídio

Nem todos os XBs responsáveis estavam em concentração acima da terapêutica. No caso da intoxicação por fluoxetina e etanol, este não estava num valor considerado acima do terapêutico, mas a intoxicação por etanol pode ocorrer a níveis mais baixos se acontecer em simultâneo com fármacos que actuam no SNC. Este caso teve ainda o

contributo de outro XB, a ciamemazina, que tem efeito sinérgico com os outros dois XBs, mas que não é referida como responsável pela morte porque não apresentava valor de concentração tóxica na tabela do TIAFT. Nenhum dos outros casos apresentava a presença de outros XBs para além daqueles que foram considerados responsáveis pela morte.

8.2.1.2.7 Intoxicação por drogas de abuso e fármacos

Em 2007, observaram-se 3 casos de intoxicação por drogas de abuso e fármacos, e em 2008, 2 casos.

a) Distribuição por género

Todos os casos eram de indivíduos do género masculino.

b) Distribuição por faixa etária

O maior número de casos ocorreu em idades compreendidas entre 41 e 50 anos (Figura 54).

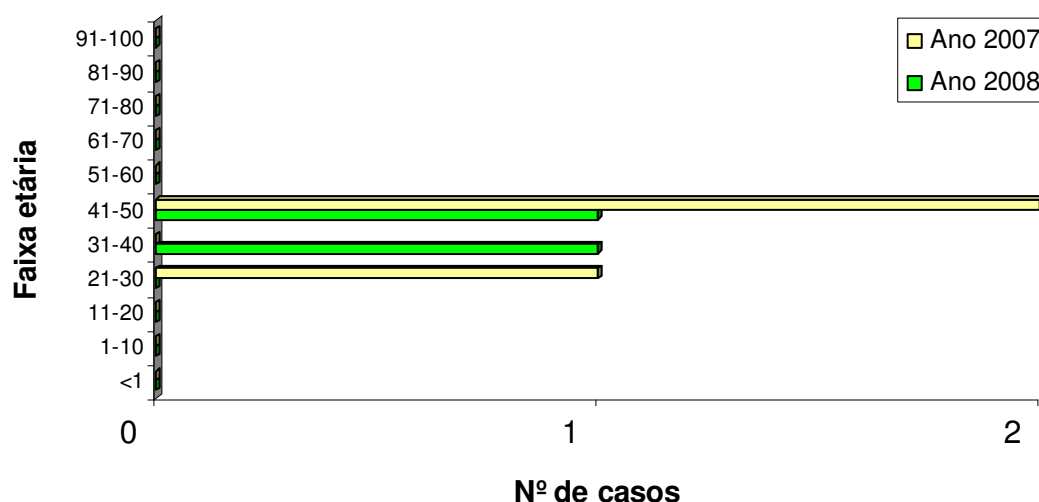


Figura 54 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas de abuso e fármacos e por idade.

c) Distribuição por etiologia médico-legal

A etiologia médico-legal predominante é a acidental, uma vez que se verificou em 67% dos casos ocorridos em 2007 (Figura 55) e em 100% dos casos registados em 2008.

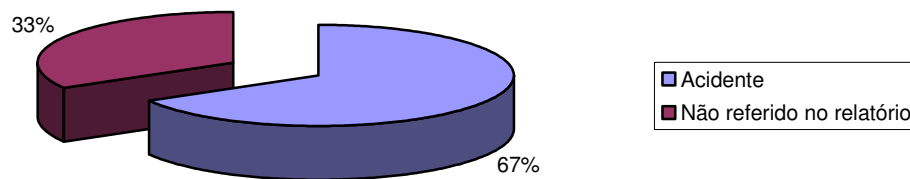


Figura 55 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas e fármacos e por género no ano 2007.

d) Distribuição por tempo de sobrevida

O único caso que apresentou sobrevida, verificou-se em 2007, tendo sido um tempo de sobrevida igual a 2h.

e) Xenobióticos responsáveis pela morte *versus* XB detectados

Os XBs responsáveis por mais intoxicações foram a metadona e a heroína, sendo que os XBs presentes em níveis tóxicos foram a metadona, a cocaína, o bromazepam e a morfina (Figura 56). Todos os casos deste tipo de intoxicação apresentaram outros XBs para além dos XBs que foram responsáveis pela morte, sendo de mencionar: etanol (1 caso), cafeína (1 caso), oxazepam (1 caso), cocaína (4 casos).

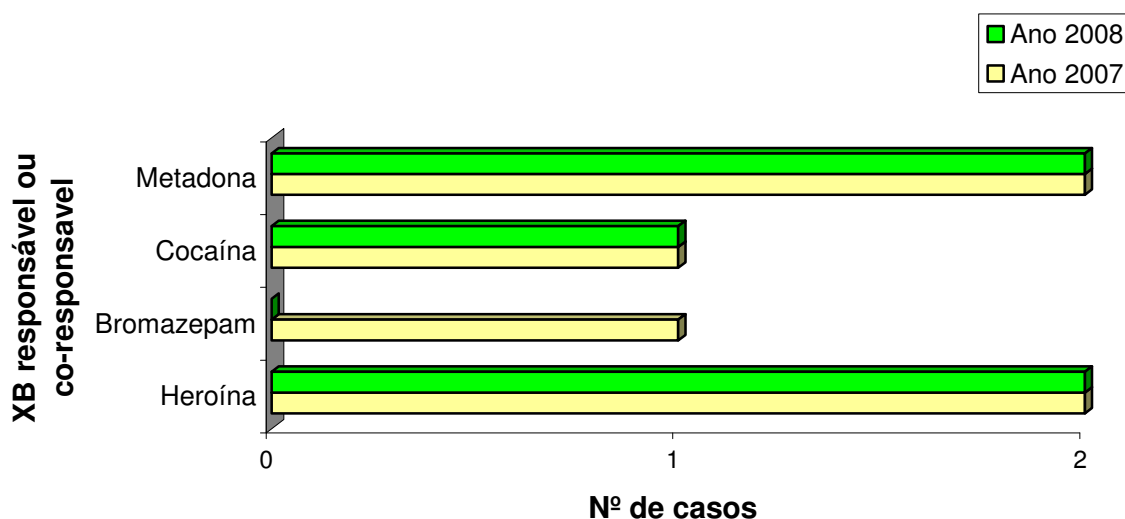


Figura 56 – Distribuição do número de casos fatais por intoxicações por drogas de abuso e fármacos e por XB responsável.

8.2.1.2.8 Intoxicação por drogas de abuso e etanol

Apenas se registou (em 2007) o caso de um indivíduo do género masculino, que sofreu intoxicação de forma acidental, e não apresentou sobrevida. Os XBs considerados responsáveis foram a cocaína e a heroína, não sendo contudo, o etanol considerado responsável, uma vez que a sua concentração não atingia o nível tóxico, não deixando no entanto de contribuir para a intoxicação em causa.

8.2.1.2.9 Intoxicação por pesticidas associados a fármacos e etanol

O único caso registado ocorreu em 2008 e correspondeu à morte por suicídio de um indivíduo do género feminino, em que o quinalfos, o etanol e o flurazepam foram XB responsáveis pela morte. Este indivíduo não apresentou sobrevida.

8.2.1.2.10 Intoxicação por fármacos e pesticidas

Verificou-se este tipo de intoxicação em apenas um caso. Este, ocorreu em 2007, e correspondeu ao suicídio de um indivíduo do género feminino, que utilizou a via digestiva para ingerir os XBs responsáveis pela intoxicação, a saber, tramadol e paraquato, tendo-se verificado um tempo de sobrevida de 13horas.

8.2.1.2.11 Intoxicação por drogas de abuso, etanol e fármacos

O único caso, nos dois anos estudados, ocorreu em 2007 e é referente a um indivíduo do género masculino, que não teve sobrevida e cuja intoxicação teve como responsáveis a heroína e amitriptilina (morfina e amitriptilina estavam em concentrações tóxicas), administradas por via endovenosa e oral, respectivamente. O etanol não foi considerado responsável, mas co-responsável. De referir ainda que não foi possível determinar a etiologia de morte.

8.2.2 Casos do Serviço de Patologia Forense com XB em concentrações terapêuticas

8.2.2.1 Mortes por intoxicação

Em 2007, dos 167 casos que apresentaram XBs em concentrações terapêuticas, apenas 1 apresentou a intoxicação como causa de morte, provocada por fármacos e etanol, em que as concentrações de diazepam e nordiazepam se encontravam no intervalo considerado terapêutico, e a concentração de etanol estava abaixo desse intervalo. Este é um caso, em que sozinhos os XBs não seriam responsáveis pela morte, mas em conjunto criaram as condições para que esta ocorresse.

É de salientar, que houve 2 casos em que foi impossível determinar a causa de morte e 4 casos em que os processos não estavam disponíveis para consulta (por estarem a ser utilizados noutros trabalhos).

Em 2008, dos 193 casos que apresentaram XBs em concentrações terapêuticas, 5% (10 casos) tiveram a intoxicação como causa de morte. Destes 10 casos, a intoxicação por pesticidas – herbicidas representou 30% (3 casos) destas intoxicações, seguindo-se as intoxicações por fármacos (20%; 2 casos) e a intoxicação por etanol (20%; 2 casos), e por último as intoxicações por gases voláteis (1 caso), por fármacos e etanol (1 caso), e por XB não detectado nos exames de pesquisa (1 caso) (Figura 56). As intoxicações por pesticidas (herbicidas biperidilo), corresponderam todas a casos de intoxicação por paraquato, em que os indivíduos intoxicados apresentaram sobrevida que variou entre as 9 horas e os 6 dias, e todos os outros XBs presentes se encontravam em concentrações terapêuticas. Os fármacos foram os responsáveis por 2 casos de intoxicação, sendo um deles, um caso em que o nordiazepam, a ciamemazina e a metadona foram considerados os XBs responsáveis pela morte, e o outro correspondeu a um caso de intoxicação por propofol e diazepam. Os casos de intoxicação por etanol, são casos em que a intoxicação não foi a única responsável pela morte: 1 caso teve como causa de morte arritmia cardíaca, associada a lesões cardíacas e pulmonares, e a intoxicação aguda por etanol, e o outro asfixia por aspiração de corpo estranho num contexto de intoxicação por etanol. Continuando a salientar os dados obtidos no grupo de 10 casos, e fazendo referência aos restantes casos, temos: intoxicação por XB não detectado nos exames de pesquisa, que correspondeu ao caso de um toxicod dependente que foi encontrado morto e que tinha junto ao corpo, uma seringa, um limão e uma colher, tendo sido detectado unicamente etanol, que não estava em níveis acima do terapêutico; intoxicação por fármacos e etanol, que se deveu a uma sobredosagem com

propofol (com a possibilidade de concorrência de intoxicação por etanol, enquanto efeito sinérgico na depressão do SNC); intoxicação por gases voláteis, respeitante a um caso em que foi detectado THCCOOH, mas não foi determinada a sua concentração, nas amostras sangue e urina.

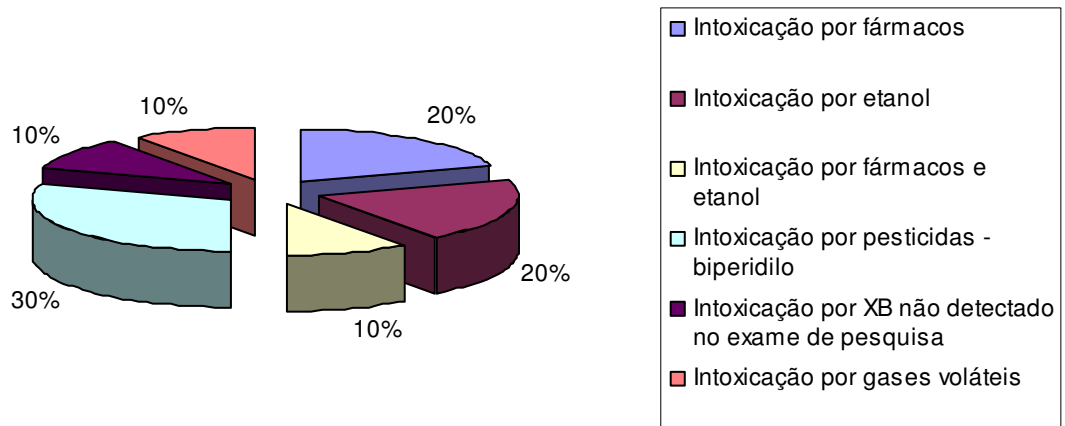


Figura 57 - Distribuição do número de casos fatais por intoxicação em concentração terapêutica do Serviço de Patologia Forense e por tipo de intoxicação.

PARTE IV

Discussão dos resultados

9. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Um dos objectivos deste trabalho foi estudar a prevalência de consumo de XBs numa população sujeita a autópsia, nos anos 2007 e 2008, na Delegação Norte do INML.I.P. e GML na sua dependência.

Para realizar este estudo recorreu-se à análise dos resultados dos exames toxicológicos realizados no Serviço de Toxicologia Forense da Delegação Norte do INML, I.P., uma vez que é neste serviço que se realizam todas as perícias toxicológicas da região norte de Portugal. Assim, e no total, foram pesquisados 7253 processos do Serviço de Toxicologia Forense, verificando-se que 21% (1553 casos) correspondiam a casos fatais em que foi detectada a presença de XBs, e que entre 2007 e 2008, o número de casos com presença de pelo menos um XB aumentou 6,2%. Observou-se ainda entre as vítimas sujeitas a autópsia médico-legal, um maior número de positivities em análises em indivíduos do género masculino, revelando-se o etanol, o XB com maior prevalência de consumo, seguindo-se os fármacos e as drogas de abuso. Não é de estranhar esta presença do etanol na maioria dos casos, uma vez que este XB representa a droga de abuso mais utilizada no mundo, (à excepção dos países islâmicos). O nosso país apresenta um dos maiores consumos *per capita*, muito relacionado com o facto de sermos um país produtor, distribuidor e consumidor deste XB. Não é também de ignorar o facto da maioria dos pedidos de exames toxicológicos incluírem o etanol, o que pode representar um viés na interpretação. Considerando o etanol com sendo a causa directa e principal desencadeadora em 40 a 50% dos acidentes de viação mortais, ser também factor importante nos acidentes domésticos, nos acidentes dos tempos livres e fundamentalmente nos relacionados com o trabalho (Mercês de Mello 2001), e o facto de todas estas mortes serem consideradas mortes violentas, ajuda-nos a perceber o etanol como o principal XB presente nos casos fatais sujeitos a autópsia médico-legal. Devemos ainda referir que de um ano para o outro, os casos com resultado positivo para a presença de etanol diminuíram 2,2%, não sendo contudo, esta descida suficiente para fazer com que o etanol não fosse o XB mais vezes detectado em 2008.

Os casos com a presença de fármacos aumentaram 36,2% no período estudado, sendo este o único grupo de XB que verificou um aumento do número de casos positivos. Os fármacos foram detectados em 229 e 312 casos, respectivamente em 2007 e 2008.

As drogas de abuso detectadas em mais casos foram os opióides, seguindo-se a cocaína, os canabinóides e por fim as anfetaminas e derivados, o que é curioso porque o estudo de consumo de drogas publicado pelo Instituto da Droga e Toxicodependência indica que as drogas mais consumidas (por ordem decrescente) pela população geral são: canabinóides, cocaína, anfetaminas e derivados e opióides. A comparação destes dados permite-nos verificar que os opióides embora sejam as drogas de abuso menos consumidas pela população em geral, são na verdade as mais prevalentes entre os casos fatais sujeitos a autópsia médico-legal. Já os canabinóides apesar de serem as drogas de abuso com mais expressão de consumo, documentado pelo Instituto da Droga e Toxicodependência, são das menos prevalentes na população sujeita a autópsia médico-legal, o que está perfeitamente justificado pela sua menor toxicidade comparativamente à maioria das drogas de abuso. É ainda de referir, que a cocaína é a segunda droga de abuso mais consumida assim como é a segunda mais prevalente nos casos fatais estudados. Das drogas de abuso, os opióides são os que apresentam maior número de casos em associação com outros XBs (sejam eles outras drogas licitas ou ilícitas, ou fármacos). De entre os casos estudados, predominam aqueles em que cada tipo de XB foi encontrado isoladamente, dados estes que foram muito influenciados pelo facto da maioria das ocorrências corresponderem a casos com presença de etanol e a casos com presença de fármacos, ambos presentes na maioria dos resultados toxicológicos isoladamente.

Os pesticidas e o monóxido de carbono são os XBs que em nenhum caso estiveram associados à presença de drogas de abuso, sendo que qualquer um deles só esteve associado a etanol e/ou fármacos.

A maioria das análises toxicológicas foram realizadas tendo como amostra biológica o sangue, o que está de acordo com a bibliografia que o consagra como a amostra ideal em toxicologia *post-mortem*, sobretudo o sangue proveniente de um compartimento periférico como o femoral (Dinis-Oliveira 2010). Neste trabalho não se fez a distinção entre casos em que foi utilizado sangue central (sangue cardíaco) e sangue periférico (sangue femoral), porque esta questão não fazia parte dos objectivos iniciais do trabalho. *Post-mortem*, o sangue é a amostra ideal para de quantificar e interpretar concentrações de XBs, uma vez que muitos dos valores de referência publicados na literatura são determinados no soro, plasma e por vezes sangue total. Um outro objectivo deste trabalho foi caracterizar as intoxicações fatais registadas pelo Serviço de Patologia Forense da Delegação Norte do INML, I.P., nos anos 2007 e 2008,

através do estudo estatístico dos casos com causa de morte atribuída a intoxicação. O estudo em causa incidu nos casos com pelo menos um XB em concentração superior à considerada terapêutica ou com presença de XBs sem indicação terapêutica, tendo em conta a informação prestada na tabela da TIAFT (TIAFT 2009). Estes casos representaram 40% e 35% dos casos do Serviço de Patologia Forense (112 e 105 casos, respectivamente). Destes casos, 54 (em 2007) e 17 casos (em 2008) corresponderam a casos cuja causa de morte foi atribuída a intoxicação. Estas mortes ocorreram principalmente em indivíduos do género masculino, com idades compreendidas entre 31 e 50 anos, sendo as etiologias médico-legais predominantes o suicídio e o acidente. Quando o suicídio se efectivou por intoxicação, o grupo de XBs mais utilizados foram os fármacos, enquanto as intoxicações de etiologia acidental ocorreram principalmente por consumo de drogas de abuso. As intoxicações verificadas ocorreram sem que se tivesse observado sobrevida ou sem indicação de qual o tempo. A falta de informação relativa ao tempo de sobrevida deve-se ao facto de em muitos casos a vítima ter sido encontrada já cadáver. Os casos em que houve sobrevida referem-se a casos em que houve intervenção hospitalar. Como foi referido o tipo de intoxicação fatal com maior prevalência foi a intoxicação por fármacos, facto que está perfeitamente de acordo com os dados do CIAV, e que nos permite afirmar que este tipo de intoxicação é a mais frequente e também a responsável pelo maior número de casos fatais. A maioria destes indivíduos não apresentou sobrevida e a via de administração mais vezes utilizada foi a oral, não se podendo deixar de referir que muitos processos não especificam a via utilizada. Estas intoxicações caracterizam-se por ter como responsável um só XB (76% em 2007 e 65% em 2008), sendo o grupo dos fármacos antidepressivos o que apresenta maior prevalência nos casos de intoxicação por fármacos nos dois anos estudados, seguindo-se o grupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (onde se destacam as BZD) logo seguidos pelos antipsicóticos. A etiologia médico-legal predominante foi o suicídio. A metadona foi o XB mais vezes detectado em 2007, e foi também este XB isoladamente, considerado responsável pela morte num maior número de casos (3 dos 4 casos em que foi detectada). Em 2008 os XBs que foram mais vezes detectados foram o alprazolam (BZD) e a ciamemazina (antipsicótico), tendo sido responsáveis pela morte nos 4 casos em que foram detectados. Ao comparar estes resultados (casos fatais) com os dados do CIAV (casos fatais e não fatais), podemos verificar que, em 2007, o grupo dos antidepressivos que foi o grupo que mais vezes foi implicado na morte, é o segundo grupo de XB responsável por intoxicações em que houve consulta ao CIAV. Logo,

podemos verificar que as BZD, apesar de serem os fármacos que mais vezes estão implicados em intoxicações, estão associadas a menos casos fatais comparativamente aos antidepressivos.

As intoxicações por drogas de abuso foram o segundo tipo de intoxicação mais prevalente no período em estudo. Os XBs responsáveis por estas mortes, por ordem decrescente de número de casos, foram a heroína, a cocaína e a MDMA. Todos os casos registados com este tipo de intoxicação ocorreram em indivíduos do género masculino, com idades compreendidas entre os 31 e os 40 anos, tendo a maioria destas intoxicações etiologia accidental. Verificou-se que houve um predomínio da utilização da via endovenosa.

Como foi referido anteriormente, o etanol foi o XB que mais vezes foi detectado nas análises toxicológicas, mas as intoxicações por ele provocadas correspondem apenas ao terceiro tipo de intoxicação mais prevalente no período estudado. As intoxicações por etanol ocorreram, na sua maioria, accidentalmente, em indivíduos do género masculino, com idades entre os 41 e 50 anos.

O quarto tipo de intoxicação com maior incidência foi a intoxicação por pesticidas, sendo o clorfenvinfos, o quinalfos e o dimetoato os XBs que provocaram maior número de mortes. Se falarmos em termos de grupo de pesticidas responsável pela intoxicação, então temos, o grupo dos insecticidas organofosforados como o responsável pelo maior número de intoxicações, seguida dos piretóides, bipiridilo e neonicotinóides. Se compararmos estes dados com os dados estatísticos do CIAV, verificamos que o grupo dos piretóides é o principal responsável pelas intoxicações, seguido do anticolinesterásicos (onde estão incluídos os organofosforados e os carbamatos), mas em termos de intoxicações com desfecho fatal, verificou-se uma inversão nesta ordem. Uma justificação para os piretóides serem responsáveis por mais intoxicações pode estar relacionado com o facto de estarem presentes em muitas formulações insecticidas que possuímos em casa e até mesmo em formulações farmacêuticas antiparasitárias para uso humano. Estas intoxicações ocorreram maioritariamente em indivíduos do género masculino, com idades compreendidas entre os 41 e 50 anos, foram todas de etiologia suicida, e foi neste tipo de intoxicação que se registou o maior número de casos com sobrevida e inclusivamente o caso com tempo de sobrevida mais longo (216 horas).

Com o decorrer do trabalho retrospectivo, surgiu a questão dos casos em que a causa de morte foi atribuída à intoxicação, mas não houve detecção de XBs em

concentrações acima das terapêuticas, tendo por base a Tabela do TIAFT, ou não estavam presentes XBs sem indicação terapêutica (pesticidas, monóxido de carbono e drogas de abuso), e assim, numa segunda fase identificaram-se as intoxicações ocorridas em casos em que os XBs detectados se encontravam em concentrações terapêuticas, tendo sido registados 1 caso em 2007 e 10 casos em 2008. O tipo de intoxicação responsável por mais casos (3 casos) diz respeito a pesticidas, mais especificamente pelo herbicida paraquato. O facto deste XB não ter sido detectado nas análises toxicológicas relaciona-se com o tempo de sobrevivência do indivíduo e com as terapêuticas efectuadas nesse período. Salienta-se ainda a intoxicação por fármacos, atribuída a 2 casos. Um destes casos é o exemplo de como XBs em concentração terapêutica, pelo facto de estarem associados poderem resultar num desfecho fatal, uma vez que poderá ter-se verificado um efeito aditivo e/ou sinérgico de depressores do SNC (associação do nordiazepam, da ciamemazina e da metadona). O outro é o caso de um XB (propofol) com a particularidade de poder provocar intoxicação mesmo quando as concentrações sanguíneas não excedem os níveis terapêuticos e que pode sofrer eventual redução na sua concentração até que a análise toxicológica se realize, explicando-se assim a sua não detecção.

PARTE V

Conclusões

10. CONCLUSÕES

A partir deste trabalho retrospectivo foi possível concluir:

- No que diz respeito à prevalência de XB em casos mortais sujeitos a análises toxicológicas, verificou-se a presença de XBs em 21%;
- O etanol revelou-se o XB com maior prevalência de consumo, seguindo-se os fármacos e as drogas de abuso, sendo que o número de casos em que foi detectada a presença de fármacos foi o único a aumentar no período estudado;
- As drogas de abuso mais vezes detectadas foram os opióides, seguindo-se a cocaína, os canabinóides e as anfetaminas e derivados. Nos casos estudados predominam aqueles em que os XBs detectados nas análises toxicológicas se encontravam isoladamente;
- A maioria dos casos fatais autópsados na Delegação Norte do INML, I.P. que apresentavam pelo menos um XB em concentração acima da terapêutica teve causa de morte atribuída a intoxicação;
- As intoxicações fatais dizem respeito a uma etiologia médico-legal predominante de suicídio e acidental. O suicídio por intoxicação ocorreu maioritariamente com o recurso a fármacos e as intoxicações acidentais ocorreram maioritariamente por consumo de drogas de abuso e por consumo de etanol.
- O tipo de intoxicação mortal com maior prevalência é a intoxicação por fármacos, seguida das drogas de abuso, do etanol, dos pesticidas, e de outros tipos de intoxicação com menos expressão em termos de número de casos;
- A intoxicação por fármacos foi segundo o CIAV a mais frequente, facto que é corroborado pelos resultados deste estudo que documenta que foi também a que mais vezes esteve implicada em casos mortais. Este tipo de intoxicação teve etiologia predominantemente suicida, tendo a maioria a presença de um único XB. O grupo de fármacos que mais vezes foi considerado responsável pela intoxicação foi o grupo dos fármacos antidepressivos (isoladamente ou em conjunto com outros grupos), mas o

XB que mais vezes foi detectado, em 2007, foi a metadona (fármaco utilizado no tratamento da dependência por opióides) e em 2008 foram o alprazolam (BZD) e a ciamemazina (antipsicótico). As BZD são os fármacos que provocam mais intoxicações (segundo o CIAV), mas estão implicadas em menos casos mortais que os antidepressivos;

- As drogas de abuso implicadas nas intoxicações fatais foram a heroína, a cocaína e a MDMA, o que comparando com os consumo destes XBs pela população portuguesa, permite concluir que os opióides são os menos consumidos, mas os mais letais, e os canabinóides são os mais consumidos e os menos letais (não se tendo registado nenhum caso em que tivessem sido considerados responsáveis pela morte).
- O etanol foi o XB mais vezes detectado, mas foi apenas o terceiro XB a ser responsável por mais mortes, sendo esta intoxicação de etiologia maioritariamente accidental.
- A intoxicação por piretróides é responsável pela maioria das consultas feitas ao CIAV, no que diz respeito a intoxicações por pesticidas, mas em termos de intoxicações com desfecho fatal, são os insecticidas organofosforados os responsáveis por mais intoxicações. Daqui, pode-se então concluir que as intoxicações com organofosforados têm maior probabilidade de ser fatais do que as intoxicações por piretroides.
- O facto de um XB estar em concentração acima da considerada terapêutica, não implica que este seja o responsável pela morte. Por outro lado o facto de um XB estar em concentração considerada terapêutica não implica que este não seja responsável pela morte. Assim, registaram-se, no total, 11 casos em que os XBs se encontravam em concentrações consideradas terapêuticas mas foram considerados responsáveis pela intoxicação.

PARTE VI

Referências Bibliográficas

11. REFRÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACSS; Unidade Operacional de Financiamento e Contratualização. (2006). Relatório de Retorno Nacional - 2006. Disponível em < <http://www.acss.min-saude.pt>>. [Consultado em 26/01/2009].

António A, Remísio, E; Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde (2002). Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal de 1995 a 2001. Disponível em <<http://www.infarmed.pt>>. [Consultado em 12/07/2010].

APSI (2008). Campanha de prevenção das intoxicações em crianças. Disponível em: <<http://www.apsi.org.pt>>. [Consultado em 12/07/2010].

Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, O'Connell, DL. (1995). Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *British Medical Journal* 320:219-221.

CIAV. Relatório de actividades - 2006.

CIAV. Relatório de actividades - 2007.

Dimaio DJ, Dimaio VJM.(2001). *Forensic Pathology*. Boca Raton, FL:CRC Press.

Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA, Remião F, Marques A, Santos A, Magalhães T. (2010). Collection of biological samples in forensic toxicology. *Toxicology Mechanisms and Methods* 20:363-414.

Drummer OH. (2004). Postmortem toxicology of drugs of abuse. *Forensic Science International* 142:101-113.

Eckert WG, editor. (1997). *Introduction to forensic sciences*. Boca Raton: CRC Press.

Freitas, A. Suicídio é a causa de morte não- natural mais comum no país. *Público*.15/03/2010. Disponível em < <http://www.publico.pt>>.[Consultado em 26/04/2010].

Gisbert Calabuig, JA. (2004). *Medicina Legal y Toxicologia*. 6ªEdição. Barcelona: Masson SA; 597-609

Guerreiro J, Gíria J, Costa F, Fontes E, Miranda A. (2006). Evolution of hospitalization related to poisoning events in Portugal. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 15:S23.

Hawton K, Clements A, Simkin S, Malmberg A. (2000). Doctors who kill themselves: a study of the methods used for suicide. *Quarterly Journal of Medicine* 93:351-357.

I.D.T.. (2008). Relatório Anual 2007- A Situação do País em matéria de Drogas e Toxicodependências. Coleção RELATÓRIOS, Instituto da Droga e da Toxicodependência, I.P.

INE. (2000). As causas de morte em Portugal. Disponível em < <http://www.ine.pt>>.[Consultado em 11/07/2010].

Klaassen CD, editor.(2008). Casarett&Doull's Toxicology: The basic science of poisons. New York: McGraw-Hill.

Mercês de Mello M, Barrias J, Breda J. (2001). Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 21,22,29,30,35,36,41.

OMS-Europe. Progress in the prevention of injuries in the WHO European Region - Portugal. Disponível em < <http://www.euro.who.int>>.[Consultado em 26/01/2009].

OMS. (2002). Health For All Database. Disponível em < <http://www.euro.who.int>>.[Consultado em 26/04/2010].

ONU - Office on drugs and crime. (2003). Global illicit drug trends. Disponível em < <http://www.unodc.org> >.[Consultado em 15/07/2010].

OMS. (2005). Injuries and violence in Europe: why they matter and what can be done. Copenhaga: Organização Mundial de Saúde. Disponível em <<http://www.euro.int>>.[Consultado em 26/01/2009].

Pélissier-Alicot AL, Gaulier JM, Champsaur P, Marquet P.(2003). Mechanisms underlying postmortem redistribution of drugs: a review. Journal of Analytical Toxicology 27:533-544.

Pollanen M. (2005). Deciding the cause of death after autopsy - revisited. Journal of Clinical Forensic Medicine 12:113-121.

Rutty GN. Essentials of autopsy practice: New advances, trend and developments. Leicester: Springer; 1-17.

Siegel JA, Knupfer G, Sanuko, P, editores. (2000). Encyclopedia of Forensic Sciences. London: Academic Press; 1364-1369, 1404-1409, 1391-1397, 1235-1241.

Skopp G.(2004). Preanalytic aspects in postmortem toxicology. Forensic Science International 142: 75-100.

TIAFT. (2009). Reference blood level list of therapeutic and toxic substances. Disponível em <<http://www.tiaft.org>>. Consultado em 29/11/2009.

Uges DR. (2001). What is the definition of a poisoning?. Journal Clinical Forensic Medicine 8:30-33.

Van Kesteren RG, Uges DRA. (1992). Clinical and pharmaceutical aspects in acute poisoning. Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition 14:78-82.