



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

SANDRA SOFIA DIAS AUGUSTO

***INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA:
CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS MORTAIS***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA LEGAL

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MARIA CRISTINA MENDONÇA**

MARÇO/2010

ÍNDICE

1. Resumo	2
2. Abstract	4
3. Introdução	6
4. Materiais e Métodos	7
5. Resultados	8
6. Discussão	17
7. Considerações finais	24
8. Referências bibliográficas	25
9. Agradecimentos	29

INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA: CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS MORTAIS

RESUMO:

Introdução: Com o acentuado avanço da ciência e tecnologia, os medicamentos transformaram-se numa importante mercadoria mundial e embora sejam formulados sob critérios de protecção e segurança, convive-se com o risco, por vezes fatal, do seu uso inadequado.

O grande número de produtos farmacêuticos disponíveis no mercado e a facilidade de obtenção de medicamentos que deveriam ser submetidos a um controlo especial, constituem um grande problema de saúde pública.

Apesar dos vários alertas, estes compostos ainda são responsáveis por grande número de mortes por intoxicação em Portugal. Assim, é de grande importância, o conhecimento dos casos mortais associados às intoxicações medicamentosas, fornecendo uma linha de orientação de interesse no âmbito da saúde pública.

Objectivos: Caracterização dos casos mortais de vítimas de intoxicação, nomeadamente a etiologia médico-legal, fármaco envolvido, via de absorção, caracterização clínica e características da vítima.

Metodologia: Revisão de todos os casos de morte por intoxicação por medicamentos nos anos de 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008, consultando a base de dados do Instituto Nacional de Medicina Legal – Delegação Centro, apoiada em consulta de bibliografia relevante sobre o tema.

Resultados: Nos cinco anos analisados, registaram-se 18 casos de morte devido a intoxicação medicamentosa. Em todos eles a via de absorção foi a via oral e foram, na maioria dos casos, considerados de etiologia suicida (12 /18) e do tipo complexa (10 /18), envolvendo mais do que um fármaco.

As idades das vítimas variaram entre os 20 e os 69 anos de idade. Em relação ao género, a incidência foi semelhante em ambos os sexos (M:F = 9:9).

O grupo dos solteiros representou o maior número de casos (10 /18; 56%).

O grupo farmacológico mais utilizado foi o grupo dos antipsicóticos (8 / 22; 36%), seguido pelas benzodiazepinas (6 / 22; 27%), antidepressores (6 /22; 27%) e, por último, pelos anti-epilépticos (1 / 22; 5%) e anti-infecciosos (1/ 22; 5%).

Conclusões: Os dados recolhidos apenas se referem à região Centro do país, apesar disso, é possível constatar que o uso de medicamentos para fins suicidas ainda é frequente e representa uma importante causa de morbilidade e mortalidade a nível nacional. As vítimas que possuem patologia psiquiátrica, manifestam tentativas suicidas em maior proporção do que as vítimas sem antecedentes, e como tal, considero que é um factor desencadeante das intoxicações medicamentosas, sendo importante intervir nesse sentido.

PALAVRAS-CHAVE:

Intoxicação, Medicamentos, suicídio.

PHARMACEUTICAL DRUGS POISONING: CHARACTERIZATION OF THE MORTAL CASES

ABSTRACT:

Introduction: With the remarkable progress of science and technology, pharmaceutical drugs became an important world commodity. Although they are being formulated by criteria for safety and security, we live with risk of its misuse, sometimes fatal.

The largest number of pharmaceuticals available in the market and easy of drugs that should be subject to special control, are a major public health problem.

However, despite several warnings, these compounds are still responsible for a large number of deaths in Portugal. It is, therefore, of great importance, the knowledge of fatalities associated with poisoning by these substances, providing a guideline of interest in public health.

Objectives: Characterization of the mortal cases due to pharmaceutical drugs poisoning, particularly forensic etiology, toxic involved means of exposure, clinical aspects and characteristics of the victim.

Methods: Revision of all cases of pharmaceutical drugs poisoning autopsied at the Centre Branch of the Portuguese National Institute of Legal Medicine, during 2004, 2005, 2006, 2007 and 2008, supported by consulting relevant literature on the subject.

Results: In the five years analyzed, there were 18 cases of death due to pharmaceutical drugs poisoning. In all of them, the poisoning occurred by the ingestion of the

pharmaceutical drugs, and all most of the cases were considered suicide etiology (12/18) and complex types (10/18), involving more than one pharmaceutical drugs.

The ages of the victims ranged from 20 to 69 years old and in relation to gender, the incidence was similar in both sexes (M:F= 9:9).

Single accounted for the largest number of cases (10/18; 56%).

The antipsychotic was responsible for the largest number of cases (8 / 22; 36%), followed by the benzodiazepines (6 / 22; 27%), antidepressants (6 / 22; 27%) and, finally, by antiepileptic (1 / 22; 5%) and anti-infectious (1/ 22; 5%).

Conclusions: The data collected refer only to the central region of the country, nevertheless it can be seen that the use of pharmaceutical drugs for suicide is still frequent and it represents an important cause of morbidity and mortality in our Country. Victims who have psychiatric disorders, suicide attempts reveal a greater proportion of victims with no history, and as such, I consider it a contributing factor of drug intoxication, it is important to remedy this situation.

KEY WORDS:

Poisoning, Pharmaceutical drugs, suicide.

INTRODUÇÃO:

Os processos de intoxicação humana têm-se transformado num dos mais graves problemas de saúde pública devido à falta de controlo e prevenção das intoxicações, associadas à facilidade de acesso da população a um número crescente de substâncias com alto grau de toxicidade.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 500 mil pessoas morrem a cada ano devido a intoxicações, apesar do reconhecimento da inexistência de estimativas válidas da incidência de intoxicações em nível mundial [20].

Os medicamentos são actualmente os principais agentes responsáveis por intoxicações agudas (acidentais e intencionais) nos países da Europa Ocidental e América do Norte, e Portugal não é excepção. [2, 14, 23, 25]

Os medicamentos que actuam no Sistema Nervoso Central representam a parcela mais significativa no total geral das intoxicações medicamentosas agudas (fatais e não fatais) no nosso país.

Numa análise mais pormenorizada dos casos mortais em consequência das intoxicações medicamentosas, verificamos que as situações mais frequentes ocorrem com ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, sendo o sub-grupo de maior realce as benzodiazepinas, seguidos dos antidepressores e antipsicóticos. [2, 3]

Em 2000, um estudo analítico dos casos mortais autopsiados no Instituto de Medicina Legal de Coimbra, no período de 1988 - 1998, evidencia a importância das intoxicações como causa mortal em Portugal. [26]

Durante esses 10 anos estudados, as mortes por intoxicação representam 6,2% das autópsias realizadas por morte violenta. Num total de 298 casos mortais por intoxicação, 13 casos (4.4%) resultaram de intoxicação medicamentosa, todos de etiologia suicida, sendo

notório o predomínio do sexo feminino (9 casos), em detrimento do sexo masculino (4 casos). [26]

Curiosamente e contrariamente ao que se passa noutros países, nomeadamente Europeus, os registos e referências bibliográficas analisadas anteriormente, demonstram que em Portugal, os casos mortais por intoxicações medicamentosas não foram muito frequentes durante essa década.

No entanto, o tipo de substâncias em causa e as características das vítimas por intoxicação medicamentosa têm sofrido alterações ao longo das décadas. [5]

Neste sentido, é conveniente e de extrema importância que todos os casos mortais sejam confirmados e devidamente estudados, nomeadamente a etiologia médico-legal, fármaco envolvido e características da vítima, de modo a fornecer uma linha de orientação de interesse no âmbito da saúde pública, pois apesar dos vários alertas, estes compostos ainda são responsáveis por grande número de mortes por intoxicação em Portugal.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo de todos os casos de morte por intoxicação medicamentosa registada nos anos de 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008, consultando a base de dados do Serviço de Patologia Forense da Delegação Centro do INML, apoiada em consulta de bibliografia relevante sobre o tema.

Foram investigados 18 casos de vítimas mortais por intoxicação medicamentosa, autopsiados no INML – Delegação do Centro.

No período de tempo considerado, foram realizadas nesta Instituição um total de 1982 autópsias, pelo que a incidência de casos mortais por intoxicação medicamentosa foi de 0,9%.

Em cada caso, foram recolhidos os seguintes parâmetros: sexo, idade e estado civil da vítima, local de residência da vítima, data de ocorrência, fármaco envolvido e tipo de intoxicação, local de aparecimento do cadáver, história psiquiátrica pregressa, tentativas anteriores de suicídio, presença de cartas de despedida e hospitalizações prévias.

Os dados foram organizados e submetidos a um tratamento estatístico, utilizando o programa informático Microsoft Office Excel 2003.

RESULTADOS:

A distribuição dos casos mortais durante o período estudado, permite observar um total de 18 casos mortais por intoxicação medicamentosa, sendo o ano de 2008, o mais representativo, tal como se pode observar na Figura 1.

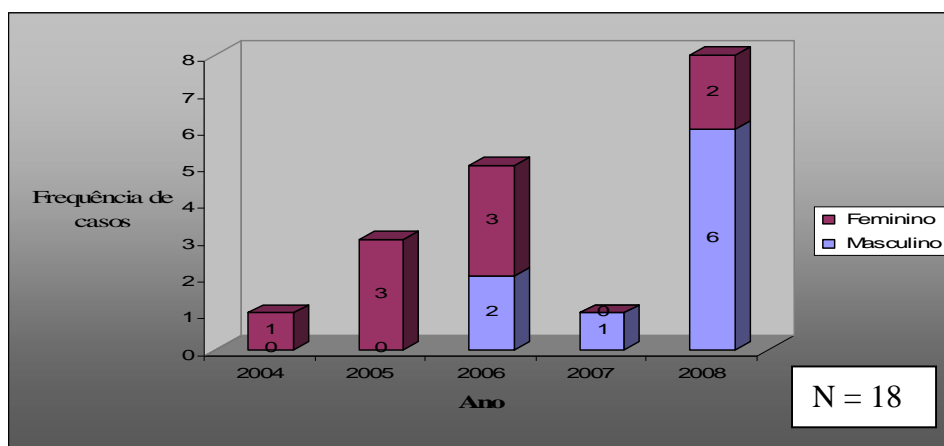


Figura 1: Frequência dos casos por ano, segundo o género.

Quanto à distribuição por sexo, verificamos que não há um predomínio evidente, sendo 50% das vítimas mortais do sexo feminino e os restantes 50%, do sexo masculino, como se pode observar na Figura 2.

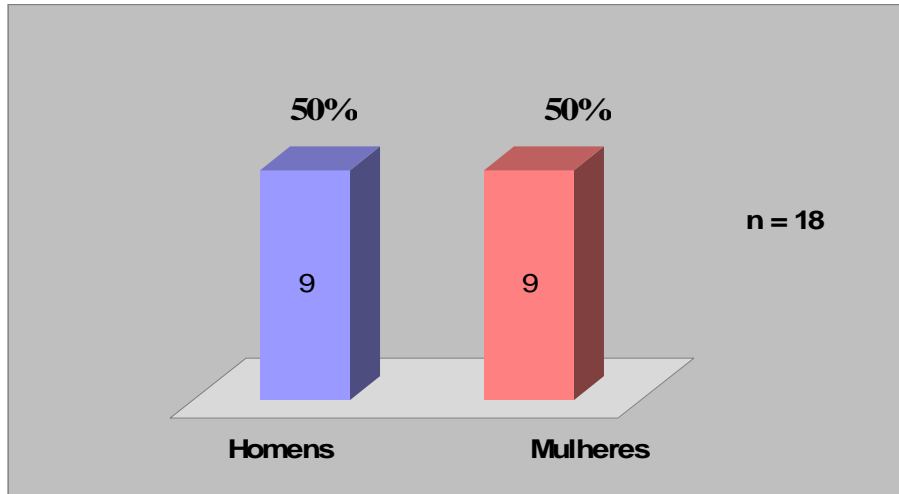


Figura 2: Distribuição de casos por gênero.

Os dados obtidos relativamente à frequência de casos segundo a área de residência, evidenciam um predomínio da área urbana, com um total de 9 casos. (Figura 3).

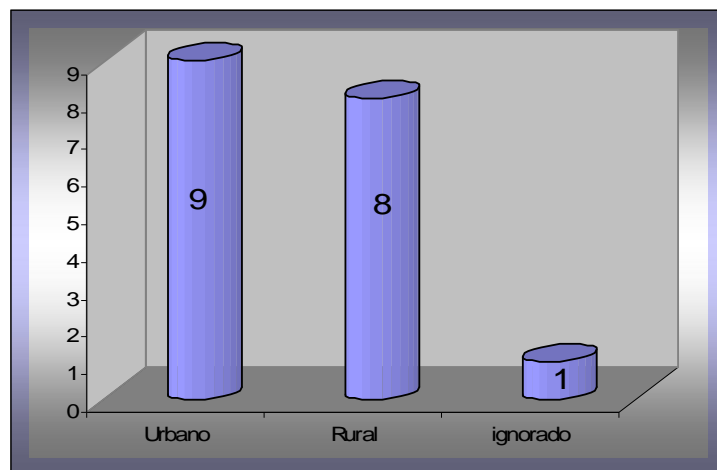


Figura 3: Distribuição de casos, segundo o meio social onde vivem, urbano ou rural.

O grupo de idade que apresenta um maior índice de casos, corresponde ao grupo que abrange a faixa etária dos 20 aos 29 anos e o grupo dos 40 aos 49 anos, com 5 casos mortais cada grupo, como está evidenciado na Figura 4.

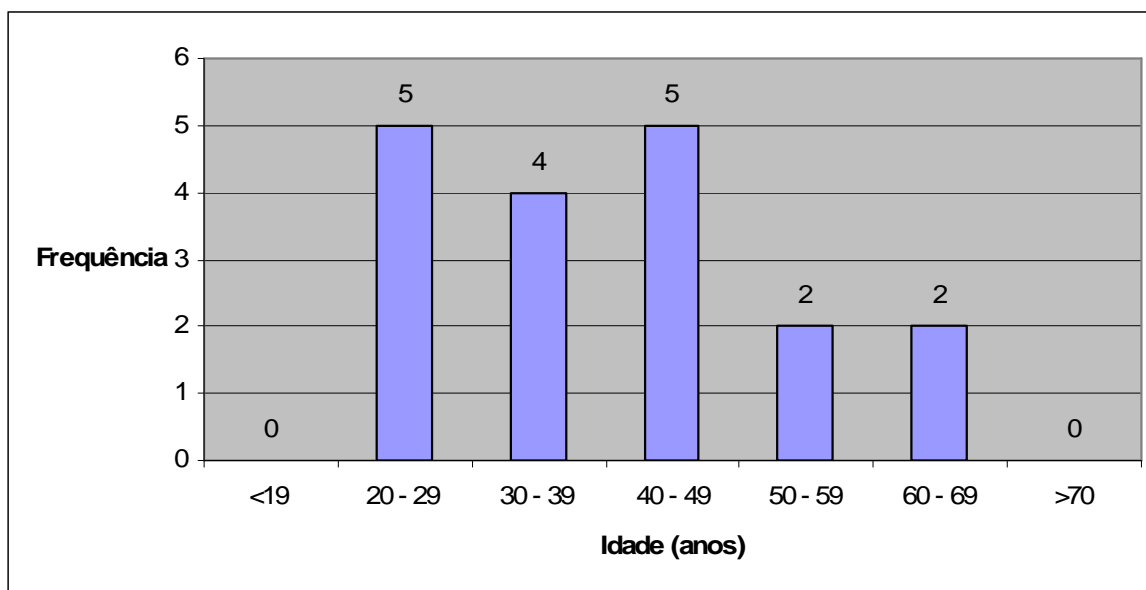


Figura 4: Distribuição de casos por faixa etária.

No que diz respeito ao estado civil, o grupo mais representativo corresponde aos solteiros com 10 casos (55,6% do total), seguidos dos casados com 4 casos, como se verifica na Figura 5.

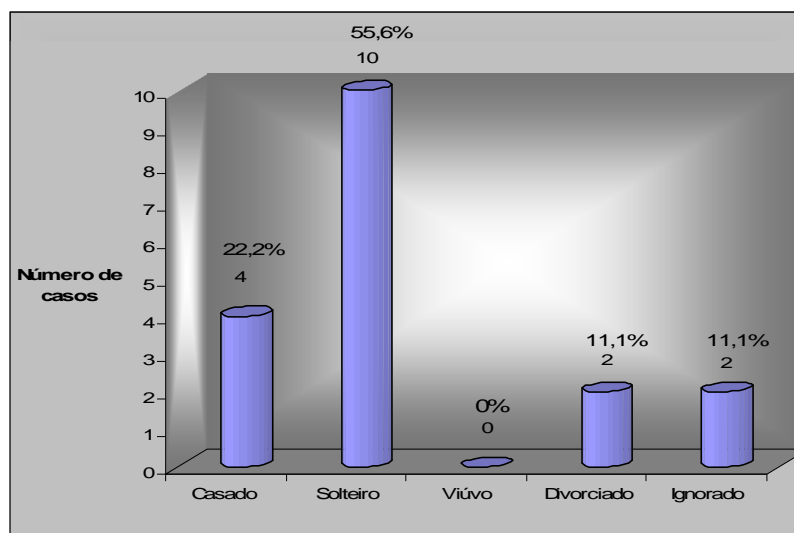


Figura 5: Frequência segundo o estado civil.

A distribuição dos casos mortais, segundo os diferentes meses, permite observar diferenças significativas: Agosto, Outubro e Dezembro não registaram nenhum caso. Os

meses que mais se destacaram foram: Fevereiro, Setembro e Novembro com 3 casos cada. (Figura 6).

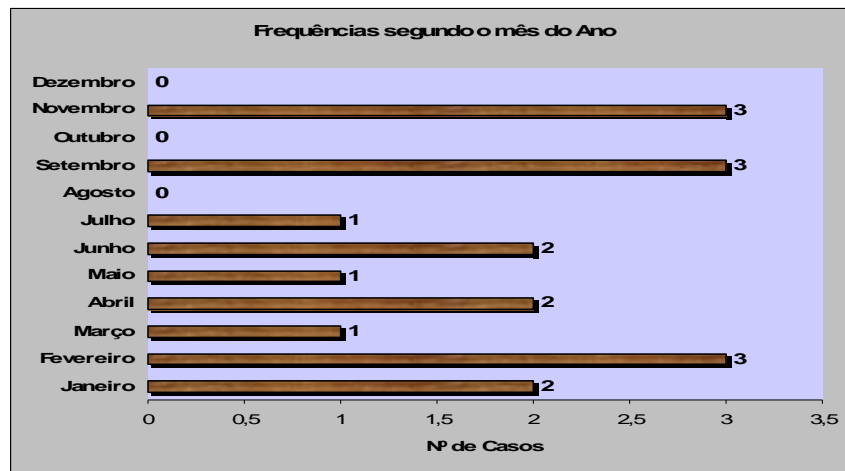


Figura 6: Distribuição de casos segundo o mês do ano.

Relativamente aos antecedentes pessoais, 8 casos apresentam antecedentes psiquiátricos, 6 casos demonstram tentativas anteriores de suicídio e apenas 1 caso apresenta carta de despedida, como é descrito na Tabela I.

Tabela I: Distribuição dos casos, relacionando os antecedentes psiquiátricos, tentativas anteriores de suicídio e presença de cartas de despedida.

Ano	Antecedentes Psiquiátricos	Tentativas Anteriores de Suicídio	Presença de Carta de Despedida
2004	0	0	0
2005	0	1	0
2006	3	2	1
2007	1	1	0
2008	4	2	0
TOTAL	8	6	1

Numa análise mais pormenorizada dos antecedentes psiquiátricos, verifica-se que a síndrome depressiva representa a patologia com mais casos registados, destacando-se com 4 casos. (Tabela II).

Tabela II: Descrição das diferentes patologias psiquiátricas, segundo o sexo.

Antecedentes Psiquiátricos	Feminino	Masculino	TOTAL
Esquizofrenia	0	2	2
Perturbações de Pânico	0	1	1
Síndrome depressivo	3	1	4
Alcoolismo crónico	1	0	1
TOTAL	4	4	8

Quanto ao local de aparecimento da vítima, não há um local predominante, como se pode observar na Tabela III.

Tabela III: Local de aparecimento das vítimas mortais:

Local de Aparecimento	Nº de casos	Percentagem
Vítima transportada ao hospital com vida	4	22,22%
Residência	4	22,22%
Via Pública	4	27,78%
Vítima transportada para o Centro de saúde já cadáver	4	22,22%
Rio	1	5,56%
Unidade Hospitalar de Saúde mental	1	5,56%

Segundo a Figura 7, verificamos que apenas 4 casos de intoxicação medicamentosa, apresentam internamento hospitalar prévio.

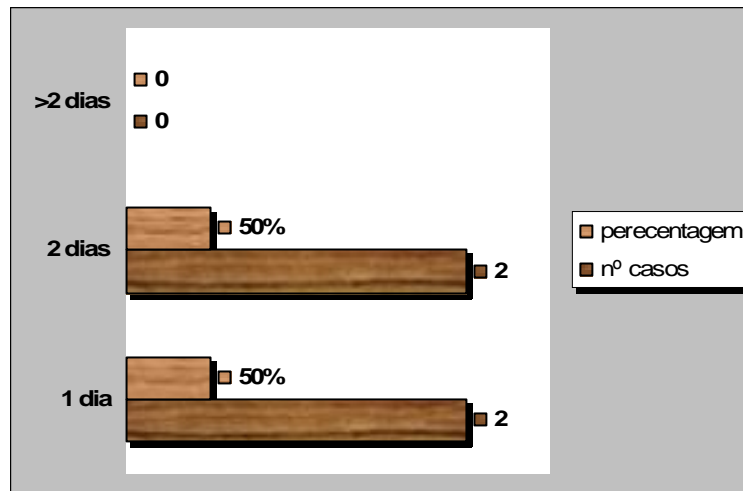


Figura 7: Distribuição de casos, segundo os dias de internamento hospitalar prévio.

Quando consideramos o grupo farmacológico envolvido na intoxicação, independentemente de intoxicação simples ou complexa, verificamos que 36% dos medicamentos detectados pertencem ao grupo dos antipsicóticos, seguido pelo grupo das benzodiazepinas e antidepressores, com 27% dos casos (Figura 8).

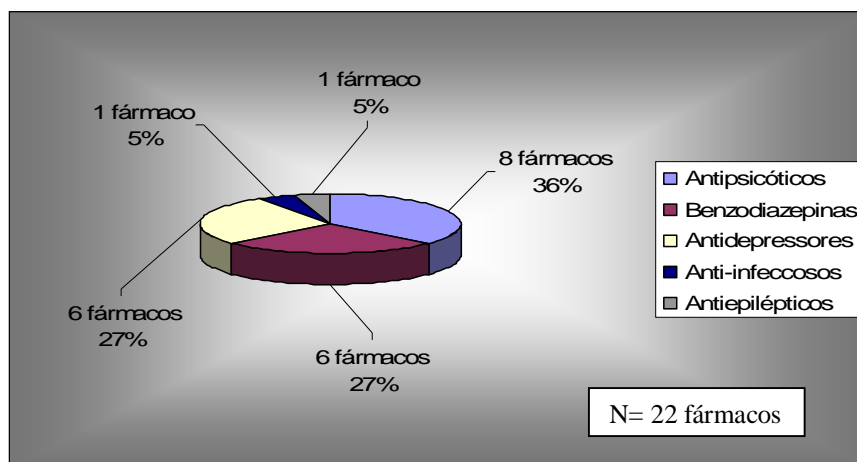


Figura 8: Grupos farmacológicos mais utilizados nas intoxicações medicamentosas.

O fármaco utilizado com mais frequência foi a olanzapina. Este e os outros fármacos utilizados, assim como as respectivas concentrações máximas e via de exposição, estão descritos na Tabela VI.

Tabela VI: Distribuição segundo os princípios activos detectados nos exames toxicológicos, a concentração máxima encontrada no sangue e a via de exposição:

Princípio Activo	Total	[] máxima no sangue	Via de exposição
Alprazolam	1	Ignorado	Oral
Clomipramina	1	2,03µg/ml	Oral
Fluoxetina	1	1,92µg/ml	Oral
Flurazepam	1	0,65µg/ml	Oral
Haloperidol	1	1,86µg/ml	Oral
Isoniazida	1	0,71µg/ml	Oral
Nordazepam	1	Ignorado	Oral
Oxazepam	1	5,64µg/ml	Oral
Quetiapina	1	44ng/ml = 0,44µ/ml	Oral
Clozapina	1	2µg/ml	Oral
Paroxetina	1	834ng/ml = 0,834µ/ml	Oral
Topiramato	1	6,03µg/ml	Oral
Mirtazapina	1	>1µg/ml	Oral
Diazepam	2	0,7µ/ml	Oral
Levomepromazina	2	Ignorado	Oral
Sertralina	2	Ignorado	Oral
Olanzapina	3	8,76µ/ml	Oral

Um dos aspectos interessantes é o que se refere à etiologia médico-legal das intoxicações, sendo notório o predomínio da intoxicação suicida, com 12 casos, como indica a Figura 9.

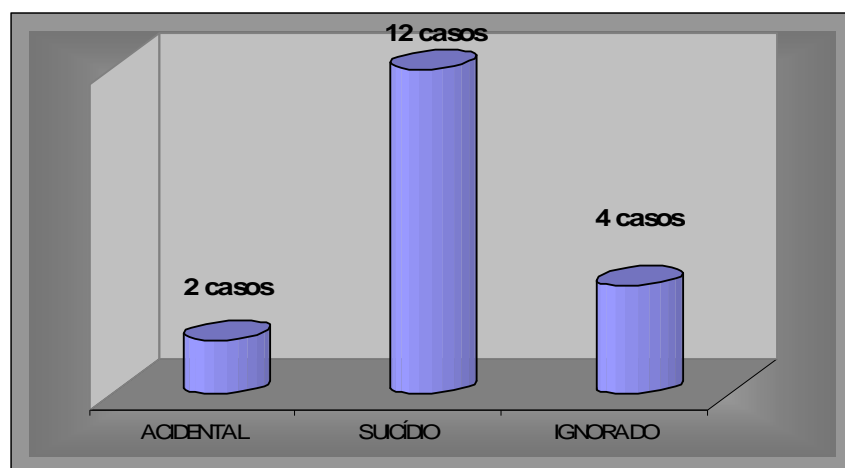


Figura 9: Distribuição dos casos segundo a etiologia médico-legal.

Quanto aos resultados obtidos relativamente ao tipo de intoxicação, observa-se uma maior frequência de casos por intoxicação complexa, com 10 casos, em detrimento da intoxicação simples que apresenta 8 casos. (Tabela VII).

Tabela VII: Frequência de casos, segundo o tipo de intoxicação:

Tipo de Intoxicação	Nº de Casos	Percentagem
Simples	8	44,40%
Complexa	10	55,60%
Total	18	100%

No que diz respeito às associações encontradas, é notório que o grupo farmacológico das benzodiazepinas apresenta um maior número de associações, com cinco casos encontrados. Os resultados obtidos, evidenciam ainda, o envolvimento de outro tipo de tóxicos associados, como se pode observar na Tabela VIII.

Tabela VIII: Descrição das intoxicações complexas, evidenciando as associações farmacológicas encontradas:

Intoxicações complexas:
Associação de fármacos encontradas:
✓ Alprazolam (Benzodiazepina) + Clozapina (antipsicóticos)
✓ Clomipramina (Antidepressores) + álcool etílico
✓ Diazepam (Benzodiazepina) + paroxetina (antidepressores)
✓ Fluoxetina (antidepressores) + Topiramato (anti-epileptico)
✓ Flurazepam (Benzodiazepina) + álcool etílico
✓ Levomepromazina (antipsicótico) + mirtazapina (antidepressores)
✓ Nordazepam (Benzodiazepina) + Drogas de abuso
✓ Olanzapina (antipsicótico) + Morfina
✓ Oxazepam (Benzodiazepina) + drogas de abuso + álcool etílico
✓ Sertralina (antidepressores) + Organofosforados

DISCUSSÃO:

Abordar uma temática tão complexa como a caracterização das vítimas mortais por intoxicação medicamentosa, leva-nos, antes de mais, a uma reflexão acerca das limitações deste estudo, uma vez que assenta apenas em dados estatísticos da Delegação do Centro do INML, dados que não permitem concluir especificamente o número de todos os casos fatais decorrentes de intoxicação medicamentosa, ocorridos em Portugal.

Deste modo, este estudo não traduz a completa realidade portuguesa, de Norte a Sul do país.

No período de tempo considerado verificamos que a incidência de casos mortais por intoxicação medicamentosa foi de 0,9% do total de autópsias realizadas durante o período estudado, não sendo por isso uma percentagem muito significativa, quando comparado com resultados obtidos noutros países, tais como, Estados Unidos da América, Canadá e Suécia onde a incidência de casos mortais por intoxicação medicamentosa é muito superior. [16,19,23]

No entanto, em comparação com resultados de anos anteriores da Delegação Centro do INML, podemos constatar que depois de 1998, o número de mortes por intoxicação medicamentosa aumentou ligeiramente em Portugal, uma vez que no período entre 1988 e 1998, foram registados apenas 13 casos mortais [26], enquanto que no período considerado, entre 2004 e 2008, foram detectados 18 casos.

De facto, desde 1994, que as intoxicações medicamentosas preocupam as autoridades e profissionais de saúde de Países como EUA [18], Costa Rica [24], Uruguai [8] e Portugal [6], pelo aumento do volume de intoxicações que este agente tem vindo a provocar.

No registo total dos casos, a participação dos dois sexos foi semelhante, com 50% dos casos atribuídos ao sexo feminino e os restantes 50% ao sexo masculino, com uma maior prevalência para a área urbana, em ambos os sexos.

No entanto, se analisarmos os casos mortais referentes aos anos 2004, 2005 e 2006, verificamos que a participação do sexo feminino é bastante expressiva nesses anos.

A partir do ano de 2007, é evidente a prevalência do sexo masculino, evidenciando assim uma tendência actual para o aumento da frequência de casos mortais no sexo masculino. Estudos recentes constataam esse mesmo facto, pois referem um aumento progressivo de casos mortais registados para o sexo masculino, com uma prevalência variável entre os 56% [16] e os 67,1% do total de casos mortais [13].

Segundo outra referência bibliográfica analisada, a letalidade das intoxicações medicamentosas para o sexo masculino (0,54%) é superior à apresentada pelo sexo feminino (0,41%). [7]

O maior número de casos registados, concentra-se na faixa etária compreendida entre os 20 e os 49 anos, com um total de 14 casos. Representam assim, um grupo de idades relativamente “jovens”, o que provavelmente reflecte a menor capacidade que estas pessoas possuem para enfrentar os problemas da vida diária, por apresentarem uma maior imaturidade psicológica ou por possuírem condições sociais e profissionais mais instáveis. [5]

O grupo dos solteiros representa o maior número de casos, seguido pelo grupo de casados, dados semelhantes a outros resultados anteriormente expostos.

De facto, os solteiros apresentam uma maior incidência de problemas como o alcoolismo e o abuso de substâncias psicoactivas, o que proporciona uma maior instabilidade e vulnerabilidade a este grupo. [5]

Relativamente, aos antecedentes psiquiátricos, é importante realçar, que 44,4% dos casos apresentavam patologia psiquiátrica associada, dos quais já tinham evidenciado

tentativas de suicídios anteriores e semelhantes. Dos casos de patologia psiquiátrica conhecida, a depressão é a perturbação com maior frequência, seguida pela esquizofrenia.

É importante salientar que o acesso à informação dos antecedentes pessoais, nomeadamente psiquiátricos, é limitado, pois nem sempre é possível estudar e obter as características psiquiátricas da vítima que cometeu o suicídio.

Este facto, dificultou a recolha estatística, e como tal, os 44% de casos mortais encontrados com presença de antecedentes psiquiátricos, não representam a completa realidade das intoxicações medicamentosas. Segundo estudos semelhantes, os antecedentes psiquiátricos estão presentes em 80% dos casos mortais por intoxicação medicamentosa, o que pressupõe uma prevalência muito superior, relativamente à prevalência encontrada no presente estudo. [5]

Se considerarmos, a altura do ano em que se verificou uma maior prevalência de casos mortais, destacamos os meses de Setembro, Novembro e Fevereiro, com 3 casos cada mês.

Parece haver uma preferência para os meses frios e cinzentos do ano, os quais podem produzir estados de espírito melancólicos. Quanto ao mês de Setembro, a frequência de casos pode explicar-se por ser um mês de transição, entre o Verão e o Outono, cuja variação sazonal pode desencadear alterações emocionais e comportamentais.

A grande maioria das mortes por intoxicação medicamentosa, ocorre em casa ou na via pública. No entanto, o transporte das vítimas para Unidades de Saúde, como Hospitais ou Centros de Saúde, é muito frequente.

Dos 4 casos que recorreram ao Hospital ainda com vida, 2 deles permaneceram apenas um dia no internamento, e os restantes 2, permaneceram dois dias; no entanto o internamento não reverteu a intoxicação em nenhum dos casos.

A principal etiologia determinante das intoxicações medicamentosas registadas, no total de casos, foi o suicídio com 12 casos, seguido da etiologia acidental com 2 casos (provavelmente por erro de administração ou automedicação).

Do total de casos analisados, foram registados 22 medicamentos, distribuídos em quatro classes terapêuticas. Observou-se que 44,4% dos casos mortais por intoxicações foram decorrentes da utilização de apenas um medicamento e 55,6% dos restantes casos envolveram dois medicamentos ou mais. Neste sentido, a intoxicação complexa prevalece.

Relativamente às associações encontradas nas intoxicações complexas, verificamos que as benzodiazepinas são o grupo que apresenta um maior número de associações, não só com outros medicamentos, mas também com álcool etílico e drogas de abuso.

As benzodiazepinas, quando consumidas em associação a outros fármacos, aumentam a sua perigosidade, pois potenciam os efeitos dos barbitúricos, etanol e antidepressores tricíclicos, proporcionando a depressão completa e morte. [11]

Os dados obtidos, relativamente ao tipo de intoxicação simples ou complexa, assim como as diversas associações encontradas e descritas, envolvem apenas os fármacos, cuja dose detectada nos exames toxicológicos, foi letal.

Deste modo, a descrição do tipo de intoxicação simples ou complexa, pode não ser completamente fiável, pois não se poderá afirmar com total certeza que a intoxicação se deveu a um só agente tóxico ou a mais, na medida em que a interacção de mais do que um agente é uma questão a ponderar.

Quanto ao grupo farmacológico utilizado com mais frequência, verificamos que o grupo dos antipsicóticos foi o grupo predominante, com 36% dos casos, seguidos pelas benzodiazepinas (com 27% dos casos), dos antidepressores (com 27% dos casos), dos anti-epilépticos (com 5% dos casos) e dos anti-infecciosos (com 5% dos casos).

Estes dados contrariam resultados de outros estudos, os quais destacam as benzodiazepinas como sendo o grupo mais utilizado [13, 16] e envolvido em mais de 40% das intoxicações medicamentosas. [11]

No entanto, é importante realçar que neste estudo foi frequente a identificação de várias substâncias farmacológicas, nomeadamente benzodiazepinas, em doses que permaneciam dentro do intervalo terapêutico, e como tal, não foram incluídas nos grupos farmacológicos responsáveis pelos casos mortais.

Analisando os 22 fármacos envolvidos nas intoxicações medicamentosas, constata-se que os fármacos que actuam no Sistema Nervoso Central, nomeadamente os psicofármacos, representam uma parcela bastante significativa no total dos casos mortais registados, sendo os fármacos de eleição nas intoxicações medicamentosas.

Segundo indicadores do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), Portugal apresenta um dos mais elevados níveis de consumo lícito de substâncias psicotrópicas da Europa. [15]

Os psicofármacos são fármacos com predomínio de acções sobre o psiquismo, as emoções, as atitudes mentais e o comportamento dos doentes, daí resultando as suas potencialidades terapêuticas, no entanto o seu uso inadequado representa um verdadeiro perigo para os doentes.

As classificações dos psicofármacos são variáveis, obedecendo a critérios químicos, farmacodinâmicos, experimentais ou clínicos.

Para uma melhor compreensão e avaliação dos casos mortais por intoxicações medicamentosas, é importante efectuar uma descrição geral dos três grupos farmacológicos predominantes neste estudo.

Antipsicóticos:

Na generalidade, os fármacos antipsicóticos estão indicados na terapêutica da esquizofrenia, psicoses orgânicas, fase maníaca da doença maníaco-depressiva e outras doenças do tipo idiopático que cursam com sintomatologia do tipo psicótico.

Os antipsicóticos, em doses terapêuticas, provocam depressão do Sistema nervoso central, e raras vezes, originam um coma profundo e insuficiência respiratória. No entanto, nas intoxicações agudas, surgem frequentemente manifestações cardíacas, como taquicardia e fibrilhação auricular, situações graves que podem culminar com a morte das vítimas.

Benzodiazepinas:

As benzodiazepinas são um grupo de fármacos ansiolíticos utilizados como sedativos, hipnóticos, relaxantes musculares e actividade anticonvulsionante. A capacidade de causar depressão no SNC deste grupo de fármacos é limitada, todavia, em doses altas podem levar ao coma.

Quanto ao mecanismo de acção, as benzodiazepinas tornam os receptores GABA_A mais sensíveis à activação pelo próprio GABA (agem num subreceptor da proteína do receptor). O GABA é um neurotransmissor que abre canais de cloro, hiperpolarizando o neurónio e inibindo a geração de potencial de acção. Ou seja potenciam o efeito do GABA fisiológico no seu próprio receptor.

O consumo continuado de benzodiazepinas provoca um certo grau de dependência física e psicológica, contudo, esta dependência desenvolve-se lentamente, permitindo que os doentes consumam doses mais elevadas para obter os efeitos terapêuticos desejados, provocando sobredosagens e conseqüentemente intoxicações agudas, por vezes irreversíveis e fatais.

Antidepressores:

Os antidepressores são medicamentos com acção comprovada no tratamento da doença depressiva. Usados isoladamente ou em associação com outros fármacos e com um qualquer modelo psicoterapêutico, os antidepressores permitem uma recuperação muito mais rápida e eficaz do processo depressivo.

Dispomos actualmente de dois grupos de antidepressores: os antidepressores tricíclicos e análogos e os inibidores da monaminoxidase. (IMAO).

As intoxicações agudas por antidepressores são frequentes e potencialmente fatais. Doses de 2000mg são suficientes para provocar a morte. A morte sobrevém por colapso cárdio-respiratório. [10]

Através desta descrição geral dos psicofármacos envolvidos nos casos mortais por intoxicação medicamentosa, facilmente se percebe que é necessária a vigilância, orientação e educação permanentes dos profissionais de saúde e dos doentes no que diz respeito ao manuseamento dos fármacos, actuando de forma cautelosa e segundo medidas de segurança apertadas, a fim de diminuir o risco de uso compulsivo e de suicídio.

Dos 18 casos mortais analisados por intoxicação medicamentosa, é evidente que a totalidade das vítimas optou preferencialmente pela ingestão oral dos fármacos.

Relativamente à via de absorção, as benzodiazepinas, podem ser absorvidas por via oral, parental ou rectal e a rapidez de absorção varia substancialmente de umas benzodiazepinas para outras. Uma vez absorvidas, passam o tubo gastrointestinal e sofrem hidrólise, o que ocorre também no sangue.

A distribuição por todo o organismo é rápida e dada a sua solubilidade, atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica e placentária.

Quanto aos antipsicóticos, são absorvidos geralmente por via oral em doses variáveis. A via parentérica (intra-muscular ou endovenosa) impõe-se quando se trata de situações de urgência, enquanto que os antidepressores são absorvidos apenas por via oral.

Há uma variabilidade individual muito grande nas concentrações plasmáticas obtidas após a administração de uma mesma dose a várias pessoas, assim como na percentagem de ligação às proteínas plasmáticas.

Há portanto necessidade de se proceder a uma individualização da dose, o que tem de fazer-se empiricamente, a partir da observação dos resultados clínicos obtidos, já que não é fácil determinar as concentrações plasmáticas desses fármacos, nem há uma correspondência directa entre as concentrações plasmáticas e os efeitos terapêuticos.

Atendendo à frase de Paracelsus, “todo o medicamento é veneno; é a dose que diferencia o veneno do remédio”, verificamos que qualquer substância farmacológica ingerida em grandes quantidades pode ser tóxica e fatal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

As intoxicações medicamentosas representam um problema de saúde pública que a todos deve preocupar, uma vez que representam uma importante causa de morbilidade e mortalidade a nível nacional.

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento da incidência de casos mortais em ambos os sexos, por intoxicações medicamentosas, nomeadamente intoxicações complexas (com mais do que um fármaco envolvido) e de etiologia suicida.

As mortes por intoxicação medicamentosa envolvem preferencialmente solteiros, residentes em meios urbanos e com idades compreendidas entre os 20 e 69 anos.

Normalmente, as vítimas que possuem patologia psiquiátrica, manifestam tentativas suicidas em maior proporção do que as vítimas sem antecedentes, o que demonstra a importância da existência de antecedentes psiquiátricos como factor desencadeante das intoxicações medicamentosas, sendo de extrema importância intervir nesse sentido.

As intoxicações mais frequentes ocorrem com medicamentos psicotrópicos, em que os antipsicóticos, os ansiolíticos e os antidepressores lideram. Esta situação é inquietante quando reconhecemos que correspondem às classes de fármacos cuja venda necessita de apresentação e/ou retenção da prescrição médica, alertando para a necessidade de medidas mais acentuadas que envolvam maior consciencialização e fiscalização dos profissionais envolvidos nos processos de prescrição e venda.

Torna-se então impreterível a intervenção de todos os organismos directa ou indirectamente ligados à saúde no sentido de esclarecer e alertar o público em geral sobre os riscos da utilização de medicamentos em situações não indicadas ou em circunstâncias que desrespeitem os critérios de uso racional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

[1] Amdur, M.O., Doull, J. and Klaassen, C.D., Casarett and Doull's Toxicology, 4th ed, pp 11-32, Pergamon Press, New York-NY, USA, 1991.

[2] Backman, J., Ekman, C., Alsén, M., Ekedahl, A. e Traskman-Bendz, L. (2003). Use of antidepressants in deliberate self-poisoning. In: Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 38(12), pp. 684-689.

[3] Bateman, D.N. (2003). Epidemiology of poisoning. In: Medicine, 31(9), pp. 1-3.

[4] Blasco M, Gay M.A, Gonzalez M.D.A, Saiz E.M, Grifo M. S. G. Medicamentos como médio de tentativas de suicídio. Universidade de Valência – Espanha.

[5] Blasco M, Estalrich J. F. T, Munoz A. C. N, Saiz E. M, Grifo M. S. G. Características personales en autointoxicaciones medicamentosas. Universidade de Valência- Espanha.

[6] Borges, A., 1998. Portugal 1997 Annual Report. Lisboa: Centro de Informação Antivenenos, Instituto Nacional de Emergência Médica, Ministério da Saúde.

[7] Bortoletto, M. E; Bochner, R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 859-869, 1999.

[8] Burger, M., 1997. Informe de Actividades Año 1996. Montevideo: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico.

[9] DiMaio V J, DiMaio D (2001), Forensic Pathology, Second Edition, CRC Press, pp 105-110, New York

[10] Gannet J, Osswald W, Guimarães S. (1994): Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas- Volume I, pp 101-155, 3ª Edição, Portugal.

[11] Gilbert Calabuig, J.A (2004): Medicina Legal y Toxicología, 6.ª edición, pp 905-918, Barcelona.

- [12] Hamilton H J, Gallagher P F, O'Mahony D: Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics* 2009, 9:5
- [13] Hall A. J, Logan J. E, Toblin R. L, Kaplan J. A, Kraner J. C, Bixler D, Paulozzi L.J: Patterns of abuse among unintentional Pharmaceutical Overdose Fatalities, *JAMA*, December 10, 2008 – vol 300, No 22.
- [14] Hawton K., Bergen, H., Casey, D., Simkin, S., Palmer, B., Cooper, J., Kapur, N., Horrocks, J., House, A., Lilley, R., Noble, R. e Owens, D. (2007). Self-harm in England: a tale of three cities. In: *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, pp. 199-207.
- [15] Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, INFARMED. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/>. [Consultado em 2009].
- [16] Jonsson A, Spigset O, Tjaderborn M, Druid H, Hagg S: Fatal drug poisonings in a Swedish general population. *BMC Clinical Pharmacology* 2009, 9:7
- [17] Llimós F.F, Tuneu L, Baena M.I., Garcia- Delgado A, Faus M.J.: Morbidity and Mortality associated with Pharmacotherapy. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10, 3947-3967.
- [18] Litovitz, T. L.; Schwartz, W. K.; Dyer, K. S.; Shannon, M.; Lee, S. & Powers, M., 1998. 1997 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *American Journal of Emergency Medicine*, 16:443-497.

[19] Mueller MR, Shah NG, Landen MG: Unintencional prescription drug overdose deaths in New Mexico, 1994-20003. *Am J Prev Med* 2006, 30:423-429.

[20] Organização Mundial de Saúde, OMS. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/en/>. [Consultado 2009].

[21] Paulozzi L. J.: Recent changes in drug poisoning mortality in the United States by Urban – rural status and by drug type. *Pharmacoepidemiology and Drug safety* 2008, 17: 997-1005.

[22] Pombo, S., Fernandez, J., Rodelgo, G. e Valles, P. J. (1996). Epidemiology of acute poisoning: study of 613 cases in the Community of Madrid in 1994. In: *Revista clínica española*, 196(3), pp. 150-156.

[23] Poulin C, Stein J, Butt J: Surveillance of drug overdose deaths using medical examiner data. *Chronic Dis Can* 1998, 19: 177-182.

[24] Quiros-vega, D.; Salas-herrera, A. E. & Earle, Y. L., 1998. Informe Anual de Intoxicaciones de 1997. San José: Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de Costa Rica.

[25] Repetto, M. (1997). Epidemiology of poisoning due to pharmaceutical products, Poison Control Centre, Seville, Spain. In: *European Journal of Epidemiology*, 13, pp. 353-356.

[26] Tavares S, Cordeiro C, Lemos R. S, Branco F, Cortesão M. C, Vieira D. N.: Intoxicações mortais – casuística do INML (1988/1998). Universidade de Coimbra, Portugal.

AGRADECIMENTOS:

Professora Doutora Maria Cristina Mendonça

Professora Auxiliar Convidada - Faculdade de Medicina da Universidade de
Coimbra

Directora do Serviço de Patologia Forense do Instituto Nacional de Medicina
Legal - Delegação do Centro