

I. INTRODUÇÃO

1. ENQUADRAMENTO DO ESTUDO

As BZDs são a classe de psicofármacos, mais largamente utilizada pela sociedade, pertencendo ao grupo dos sedativos, hipnóticos e tranquilizantes. Apresentam ação ansiolítica, hipnótica, mas também anticonvulsivante, miorelaxante e anestésica.

São fármacos de prescrição obrigatória e regulamentada por lei, indicada por profissionais médicos, em situações clínicas específicas como: transtorno de ansiedade generalizado, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno bipolar, transtorno de pânico, fobias, depressão, insónias (distúrbios do sono), esquizofrenia, síndrome de abstinência do álcool, acatisia, epilepsia, relaxamento muscular, anestesia, sedação, zumbidos e vertigens (sendo estas indicações relativamente consensuais entre a classe médica).

No entanto, se usarmos medidas de morbidade, como: sofrimento pessoal, qualidade de vida, prejuízo social ou ocupacional, uma parcela considerável da população apresenta períodos da vida, em que os seus sintomas ansiosos podem ser classificados como disfuncionais e merecerem tratamento, podendo originar quadros de prescrição abusiva, sem critérios específicos e delimitados no tempo, conduzindo a uma banalização do uso de BZDs. São a classe de fármacos mais prescritos (1, 2). Também pela perspectiva dos utilizadores, a aceitação parece ser especialmente grande, já que estes parecem não ter a percepção real dos efeitos adversos mais incómodos (3). A própria capacidade das BZDs conduzirem a situações de abuso/dependência (segundo a DSM-IV-TR; potencial de abuso), ou ao vício (DSM-V), leva a uma possível alteração do esquema terapêutico com provável comprometimento do doente. Supõe-se, que este potencial de abuso esteja relacionado com a sua ação sobre os recetores de ácido gama-aminobutírico (GABA) do tipo A (que contenham subunidades $\alpha 1$), presentes na área tectal ventral do mesencéfalo, origem do sistema mesolímbico cortical da gratificação (4).

Desde o início do seu aparecimento, e já em 1967, se suspeitava do seu potencial de abuso (5), parecendo ocorrer principalmente em pacientes com história prévia de dependência de substâncias (5-7). Até 75% dos alcoólicos e 80% dos utilizadores de opiáceos usariam BZDs, abusivamente (8). Pacientes ansiosos graves, também teriam maior propensão à utilização abusiva (9-11). Habitualmente, não se observa aumento do

uso em estudos com voluntários sem essas características (12). Também o uso recreativo foi referido (13-15).

Podemos definir Abuso, como a toma de medicação em doses mais altas ou com maior frequência que a prescrita, por indivíduos diferentes daquele, para o qual a droga foi inicialmente indicada ou por razões que não consideradas de “uso médico”. Nestes casos de utilização abusiva, os efeitos colaterais (ao nível de sedação, depressão respiratória (quando associada a outros depressores do SNC)), prejuízo cognitivo, psicomotor, desinibição, agressão, abuso, dependência, disforia) podem ser menos previsíveis e aleatórios, levando à ocorrência de situações com graves repercussões para o próprio e/ou para o meio/sociedade, no qual este se insere, levantando, assim, questões que se enquadram no âmbito médico-legal.

A discussão do papel, das partes ou grupos envolvidos (consumidores, médicos, empresas farmacêuticas, investigadores, organizações governamentais, farmacêuticos e outros profissionais de saúde e da área social), passa também pelo custo e efeitos das BZDs nos indivíduos e na sociedade (diminuição da produtividade dos trabalhadores, segurança no local de trabalho, quedas, acidentes rodoviários, crimes, custos policiais e legais, disfunção individual e familiar, perda de vida e de qualidade de vida).

Muito recentemente, na conferência do ICADTS de 2013, um dos temas centrais foi a relevância de aspetos de detecção de drogas e novas drogas com potencialidades de comprometimento de tarefas e segurança, ao nível laboral.

Neste contexto, foram selecionados quatro acontecimentos com implicações médico-legais (AIMLs). O critério utilizado obedeceu à pertinência, da relação entre efeitos adversos ou terapêuticos, (em contexto médico, não médico, de abuso, mau uso ou dependência), associados às BZDs e possíveis prejuízos de carácter médico legal. Foram assim identificados quatro acontecimentos: acidentes rodoviários (AIML1), acidentes de trabalho (AIML2), atos de crime (AIML3) e atos de suicídio (suicídio consumado e tentativa de suicídio) (AIML4).

Um estudo austríaco de 2005 (16), apresenta informação epidemiológica sobre a relação entre o tipo de acontecimento/acidente e o uso de BZDs, numa amostra de indivíduos admitidos em urgência hospitalar: 16,7% estiveram envolvidos em acidentes de viação, 3,5% em atos de violência e 18,9% em acidentes relacionados com o trabalho. Já para o AIML4 (suicídio/tentativa), um estudo recente de 2013 (17), demonstra, que as BZDs são a segunda substância mais representativa, logo após o álcool e com valores bastante diferenciados relativamente a outras drogas lícitas e ilícitas, em casos de suicídio. Outros estudos do mesmo âmbito, em vários países, apresentam resultados similares.

Análises toxicológicas, em contexto forense, são normalmente usadas na investigação médico-legal (análise *post-mortem* e investigação criminal) e na avaliação forense de substâncias (drogas de abuso no ambiente de trabalho, por exemplo). A sua finalidade consiste em elucidar a causa da morte (confirmar a presença do princípio psicoativo tóxico no material apreendido, confirmar a presença de drogas e fármacos em material biológico de indivíduos implicados no uso ilícito destas substâncias ou quando o uso tenha contribuído para atitudes antissociais como acidentes, crimes e roubos). No entanto, um teste positivo para estas substâncias é sujeito ao levantamento de questões legais e deve ser submetido a enquadramento jurídico. A interpretação do resultado passa, na maior parte das vezes, por revisão da literatura existente, isto é: tentar estabelecer ou não um indício/relação/causa, com o que a análise informa e com o que seria expectável à luz dos conhecimentos e informação existentes. É a este nível, que neste trabalho, tentaremos contribuir, apresentando, após revisão da literatura, uma atualização da informação, quer de natureza quantitativa quer qualitativa, englobando estes 4 AIMLs, individualmente e conjuntamente, com a prévia utilização de BZDs (nos mais diversos contextos).

2. BENZODIAZEPINAS

i. História

Anteriormente à era das BZDs, os barbitúricos foram, claramente, os fármacos de eleição, com efeitos sedativos e hipnóticos. Von Bayer sintetizou o ácido barbitúrico em 1862, sendo introduzido na prática médica, o primeiro derivado deste; o barbital em 1903 e o fenobarbital em 1912. O fenobarbital, bem como compostos análogos, tornaram-se rapidamente os medicamentos de primeira linha no tratamento da ansiedade, até ao início dos anos 60. Foi, sensivelmente, na década de 50, que começou a ser conhecida a sua capacidade de induzir tolerância (por mecanismos farmacodinâmicos e de indução enzimática) e de causar dependência fisiológica, com aparecimento do síndrome de abstinência. No entanto, a principal restrição, quanto ao uso dos barbitúricos sedativos e hipnóticos sempre foi a sua estreita margem de segurança, sendo, potencialmente fatal, em situações de envenenamento accidental ou voluntário.

Em 1963, foi lançado no mercado o diazepam (considerado como o protótipo do grupo das BZDs), que surgiu como alternativa ao clordiazepóxido (sintetizado em 1955

por Sternbach e que foi considerado inicialmente inativo, mas que em 1957 Randall, descreveu as suas propriedades; sedativas, miorreaxantes e “anti-agressividade”), não por ter melhor eficácia, mas porque alguns consumidores achavam o composto original, um tanto amargo.

A descoberta permitiu distinguir, entre sedativos hipnóticos e tranquilizantes, embora, tendo presente a possibilidade de uma significativa sobreposição dos respetivos perfis farmacológicos, em algumas áreas de atuação. Os tranquilizantes exercem efeitos semelhantes aos dos sedativos, distinguindo-se deles, pela sua menor atividade depressora inespecífica, por uma maior seletividade de ação “calmante”, ansiolítica e corretora da tensão emocional, com menor capacidade de provocar sonolência (18).

Outros derivados, tais como o nitrazepam e o oxazepam, foram introduzidos em 1965, e o lorazepam e o flurazepam em 1970.

Mais recentemente, foram introduzidas as BZDs de alta potência como o clonazepam e as triazolobenzodiazepinas, como o alprazolam.

Foram sintetizadas mais de 3000 compostos benzodiazepínicos. Destes, mais de 50 estão disponíveis no mercado mundial, sendo 35 amplamente prescritos, nomeadamente em Portugal.

ii. Classificação e Estrutura Química

Uma das classificações mais utilizadas, internacionalmente, para codificar moléculas com ação terapêutica (adotada também pela OMS) é a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), onde as BZDs detem o código N05B (ansiolíticas) e N05C (hipnóticas e sedativas). Onde N representa o grupo anatómico (sistema nervoso), 05 corresponde ao grupo terapêutico (psicolépticos) e C ao grupo farmacológico. Podendo ainda possuir mais uma letra (grupo químico), seguida de dois números (substância química).

As BZDs comercializadas em Portugal, são classificadas de acordo com a sua ação em 3 classes, de acordo com o tempo de semi-vida (19).

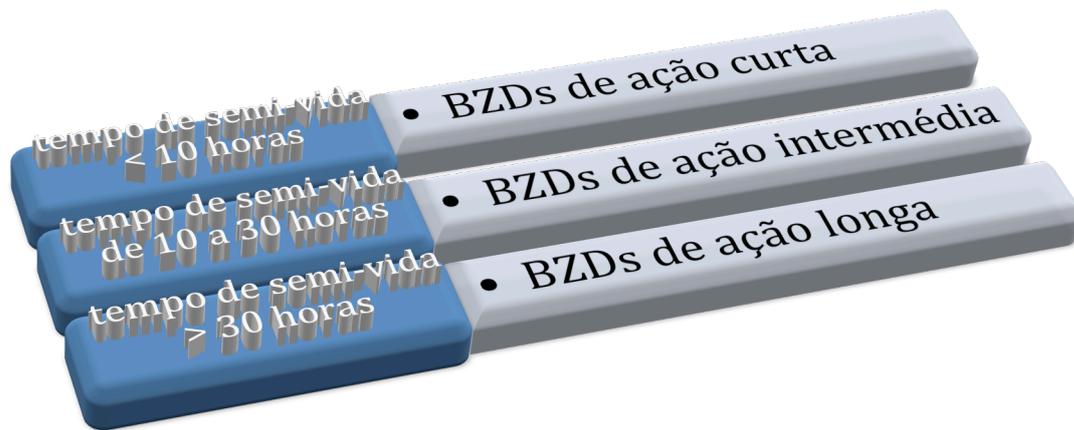
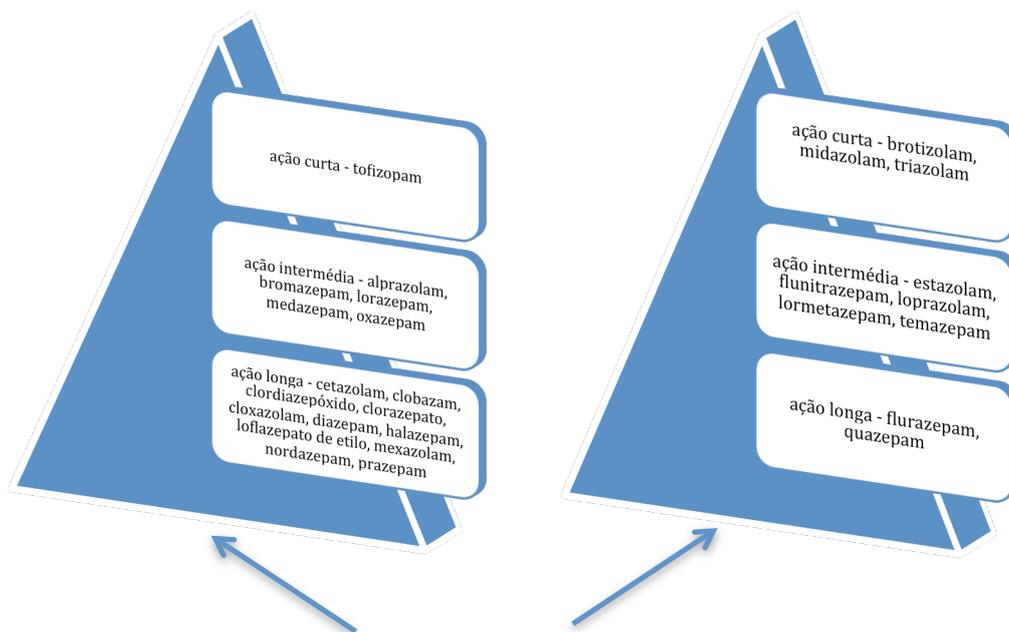


Figura I-1 – Classificação das BZDs de acordo com o tempo de semi-vida.

O número de horas implicado na classificação de acordo com o tempo de semi-vida, não gera consenso entre autores. A classificação adotada, no âmbito desta tese, é a utilizada pelo Infarmed.



Figuras I-2 e I-3 - BZDs Ansiolíticas e Hipnóticas de acordo com o seu tempo de semi-vida.

O núcleo comum das BZDs é o anel benzodiazepínico.

A maioria possui os grupos azoto do anel benzodiazepínico nas posições 1 e 4, mas alguns têm na posição 1 e 5 (como no caso do clobazam). Todas possuem um radical na posição 7, sendo este, geralmente o cloro (diazepam, flurazepam, oxazepam) ou o grupo NO₂ (nitrazepam, flunitrazepam e clonazepam). Na posição 1, algumas

possuem radical metilo (diazepam e temazepam) e, com frequência, têm um grupo carbonilo na posição 2. Podem também estar hidroxiladas na posição 3 (oxazepam e lorazepam). Mediante a introdução de anéis adicionais, obtiveram-se séries derivadas, como as triazolobenzodiazepinas (alprazolam).

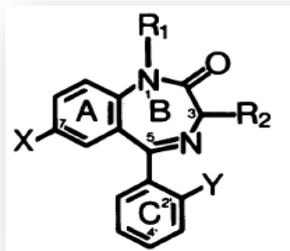


Figura I.4 - Estrutura geral das BZDs (R, X e Y correspondem a radicais) (20)

As múltiplas substituições provocam mudanças no espectro farmacológico e nas propriedades farmacocinéticas, que influenciam, de maneira decisiva, a distribuição do fármaco e a duração do seu efeito.

iii. Farmacologia e Farmacocinética

As BZDs exercem o seu efeito, pela potenciação da ação do GABA (ácido gama-aminobutírico), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. As BZDs atuam num sítio ativo, localizado no recetor GABA_A (existem 3 tipos: A, B e C), aumentando o influxo de cloro e, conseqüentemente, provocando hiperpolarização neuronal, que por sua vez, inibe a geração do potencial de ação, produzindo um efeito inibitório na neurotransmissão.

Este é um recetor ionotrópico (recetor de canal iónico, operado por ligante; o GABA). Tem estrutura pentamérica e no centro das suas 5 subunidades, localiza-se o canal de cloro. A maioria dos pentâmeros são compostos por 3 tipos diferentes de subunidades: α , β , γ). Os subtipos ou isoformas de recetor GABA são determinadas pelo tipo de subunidades, presente no recetor: α (6 isoformas: 1 a 6), β (3 isoformas: 1 a 3), γ (3 isoformas: 1 a 3), δ , ϵ , θ , ρ .

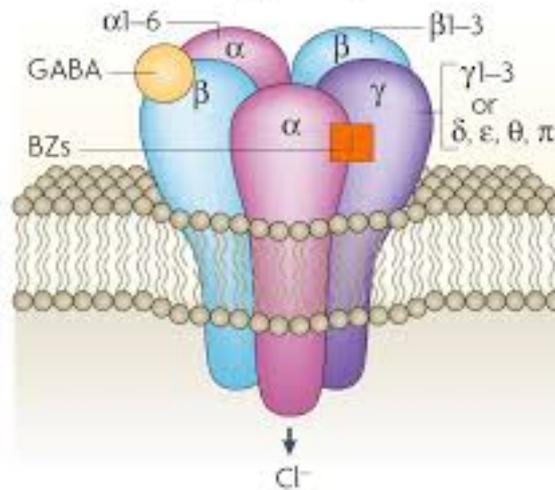


Figura I-5 - Recetor GABA_A (21)

As BZDs usadas clinicamente, potenciam, apenas, recetores que contém as subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$, em combinação com uma subunidade $\gamma 2$. Os recetores que contém subunidades $\alpha 1$, parecem estar mais envolvidos nos efeitos sedativos e amnésicos e parcialmente, nos anticonvulsivantes, enquanto que aqueles que possuem subunidades $\alpha 2$ e/ou $\alpha 3$ mediarão o efeito ansiolítico e relaxante muscular. Não se sabe exatamente que subtipos medeiam que funções, um conhecimento essencial para possibilitar o desenvolvimento de drogas com afinidade seletiva para determinadas subunidades do recetor, possibilitando maior especificidade de efeitos (22, 23).

As BZDs são fármacos marcadamente lipossolúveis, e, por isso, atravessam facilmente, por difusão, as barreiras biológicas. No entanto, há diferenças acentuadas entre a lipossolubilidade dos diferentes compostos deste grupo. Entre os mais lipossolúveis destacam-se, o midazolam, quazepam, flurazepam, diazepam e os menos; bromazepam e lormetazepam. O lorazepam e o oxazepam ocupam uma posição intermédia.

O início de ação, após administração de uma dose por via oral ou parentérica, é por regra, tanto mais rápido quanto maior a solubilidade, porque aumenta a velocidade de difusão através das barreiras biológicas com a consequente rápida distribuição. A lipossolubilidade também se mostra importante, na duração do efeito, porque facilita a redistribuição do fármaco do sistema nervoso, para a generalidade do organismo.

Devido à sua alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (mais de 90% para a maioria dos compostos), qualquer situação no qual ocorra um aumento da fração livre das BZDs (carência proteica, competição com outros fármacos que também se ligam a proteínas, envelhecimento) requer atenção, pois poderá resultar em intensificação dos seus efeitos.

Praticamente, todas as BZDs, exceto o lorazepam e o oxazepam, são metabolizadas por reações oxidativas, via sistema enzimático CYP450, para formar metabolitos hidrossolúveis excretados na urina. O diazepam é metabolizado pela isoenzima CYP2C19, alprazolam, midazolam e triazolam são metabolizados pela isoenzima CYP3A3/4 (midazolam também por CYP3A5). O lorazepam e o oxazepam são metabolizados por glucoronidação hepática, em metabolitos inativos que são eliminados pelos rins, o que faz com que sejam os mais indicados para idosos e indivíduos com hepatopatias (24).

O metabolismo das BZDs biotransformadas por oxidação hepática, pode ser comprometido por doenças hepáticas, tais como cirrose, bem como o uso concomitante de fármacos, que induzam ou inibam o sistema enzimático de biotransformação. Como as isoenzimas do CYP450 estão, comumente, envolvidas na metabolização de muitos psicofármacos, a possibilidade de interação medicamentosa precisa de ser, seriamente, considerada.

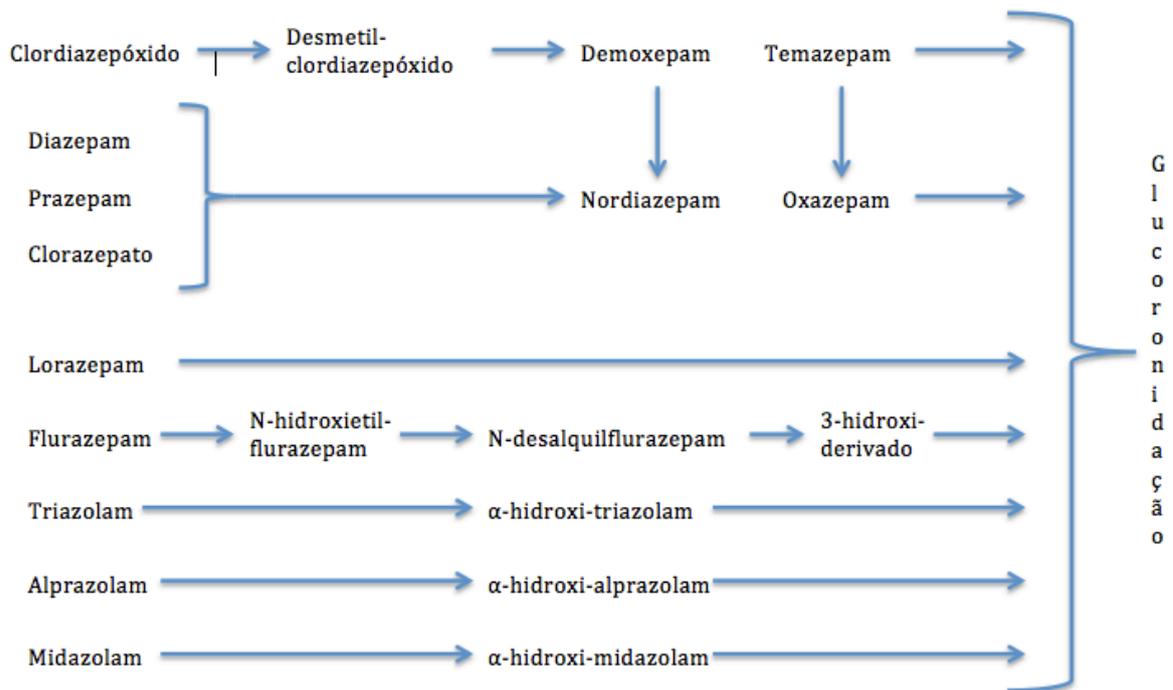


Figura I-6 - Metabolismo de algumas BZDs.

A duração dos efeitos das BZDs, depende também do esquema de administração, isto é, agudo ou crônico. Para doses únicas de BZDs muito solúveis, a duração de ação é determinada principalmente pela semi-vida de distribuição. O diazepam, por exemplo, é

rápida e extensivamente distribuído nos tecidos, após administração oral, o que pode levar à curta duração do efeito, após doses únicas. Já, quando a administração é repetida, a duração dos efeitos é regulada pela semi-vida de eliminação, que determinará a ocorrência ou não de acumulação de fármaco e/ou seus metabolitos. Intervalos de administração inferiores a aproximadamente quatro vezes a semi-vida de eliminação (tempo necessário para a eliminação completa) provocam acumulação, o que contribui para a persistência do efeito, durante alguns dias, após a interrupção. Em doentes com insuficiência renal, obesidade ou com níveis diminuídos de albuminas plasmáticas, isto pode-se traduzir num prolongamento dos efeitos sedativos das várias BZDs. A idade pode interferir na taxa de reações oxidativas, podendo levar a intensificação de efeitos em idosos, para compostos como o diazepam, bromazepam, alprazolam, triazolam, entre outros. Para compostos metabolizados principalmente por conjugação (oxazepam, lorazepam, temazepam) ou nitrorredução (nitrazepam) os efeitos associados à idade, são mínimos.

As BZDs mais indicadas para o uso como ansiolíticas e anticonvulsivantes serão aquelas que atinjam o pico mais lentamente, com declínio gradual da concentração (bromazepam, alprazolam, diazepam, oxazepam, lorazepam), enquanto que os mais indicados como indutores do sono são os mais lipossolúveis, devido ao seu rápido início de ação (midazolam, triazolam, flurazepam, flunitrazepam).

Quadro I-1 - Propriedades farmacocinéticas de algumas BZDs. Adaptado de (25).

Benzodiazepina	Ligação a proteínas (%)	T _{1/2} composto original [metabolito] (h)	T _{máx} (h)	Dose equivalente aproximada (mg/dia)
Semi-vida longa				
Clordiazepóxido	96	5-30 [30-200]	0,5-4	25
Clorazepato	97	21-70 [30-200]	0,5-2	15
Diazepam	98	20-100 [30-200]	0,5-2	10
Flurazepam	97	2-30 [40-250]	0,5-1	15-30
Prazepam	97	30-60 [30-200]	4-6	10-20
Semi-vida curta a intermédia				
Alprazolam	80	6-20	1-2	1-2
Bromazepam	70	10-32	1-4	3-5
Clonazepam	85	18-60	1-4	0,5
Estazolam	93	10-24	2(0,5-6)	1-2
Flunitrazepam	78	18-26 [36-200]	0,75-2	1
Lorazepam	85	5-26	1-6	1-2
Midazolam	97	1-12	0,33-1	7,5
Nitrazepam	87	15-48	2-3	10
Oxazepam	97	4-24	1-4	20
Temazepam	96	8-24	1-2	20
Triazolam	89	1,5-5,5	até 2	0,5

T_{1/2}: tempo de semi-vida de eliminação;

T_{máx}: tempo referente ao pico de concentração plasmática após dose oral.

Os valores de T_{1/2} e T_{máx} representam a ampla faixa de variação encontrada na literatura para cada composto.

iv. Efeitos Farmacológicos e Adversos

As BZDs possuem, como já referido, um amplo espectro de efeitos; diminuem a ansiedade, induzem sedação e sono (diminuição da latência para o início do sono, diminuição do número de despertares e aumento do tempo total de sono, diminuição do estágio 1, aumentando o tempo no estágio 2 com redução o sono de ondas lentas e aumento da latência do sono REM sem alterar significativamente a sua percentagem; melhoria na qualidade e tempo de sono), provocam relaxamento muscular (reduzem o tônus muscular, através de uma ação central, possivelmente independente dos seu efeitos sedativos), têm ação anticonvulsivante (diazepam, clonazepam e nitrazepam) e provocam amnésia anterógrada (efeito comumente desencadeado e que parece estar mais relacionado com a toma aguda).

Os efeitos adversos, são em geral, pouco intensos, consistindo, sobretudo, em sonolência, tonturas, sensação de cansaço, diminuição da atenção e coordenação, disfunções motoras, inapetência e indiferença, amnésia e confusão mental. Em geral, estes efeitos desaparecem ou diminuem, acentuadamente, depois dos primeiros dias de tratamento.

Reações alérgicas cutâneas e sanguíneas (anemia hemolítica), ataxia, nistagmo e irregularidades menstruais, para doses elevadas de BZDs, são passíveis de ocorrer (18).

Devido a uma possível ação sobre os recetores muscarínicos, têm sido contraindicadas em portadores de glaucoma de ângulo fechado.

As BZDs são consideradas seguras em sobredosagem, provocando sono prolongado, porém sem depressão respiratória, ou da função cardiovascular importante. Entretanto, é comum em casos de tentativas de suicídio a associação com outros depressores do SNC (principalmente álcool), o que pode levar a depressão respiratória grave.

Em idosos, a intensificação dos efeitos das BZDs, relacionadas com alterações farmacocinéticas (particularmente as de semi-vida longa) e farmacodinâmicas, pode estar associado a prejuízos cognitivos, de desempenho motor e risco aumentado de frequência de quedas e acidentes (26).

Embora relativamente incomuns, reações paradoxais às BZDs, caracterizadas por libertação emocional, desinibição, loquacidade, excitação, agitação, irritabilidade, agressividade, reações paranoides, comportamento antissocial, estados confusionais podem ocorrer em menos de 1% dos doentes (27). Algumas evidências sugerem que estas reações podem estar associadas a história de abuso (álcool e outras drogas lícitas

e ilícitas), stress situacional, ou transtornos psicológicos e psiquiátricos. No entanto o mecanismo exato permanece desconhecido.

v. Tolerância e Dependência

As BZDs são fármacos que, apesar de apresentarem uma relação benefício-risco positiva e com baixa prevalência de reações adversas graves, causam, no entanto, dependência física e/ou psíquica (28).

O risco de dependência de BZDs (classificada segundo a ICD-10; F13.3) aumenta com a dose e duração do tratamento, sendo também maior, nos doentes com história de alcoolismo ou de toxicod dependência. A dependência física desenvolve-se mais rapidamente com BZDs de alta potência como o alprazolam, do que com BZDs de menor potência como o clordiazepóxido.

Embora, as recomendações para o uso de BZDs em prescrição, sugiram que a duração se limite a algumas semanas (não devem ser utilizadas por períodos superiores a 4 semanas), é conhecido o uso destes medicamentos por meses, anos ou até décadas, mesmo quando as evidências demonstrem que os seus benefícios podem diminuir com o tempo, enquanto o potencial para efeitos adversos permanece.

Esta exposição crónica provoca modificações na neurotransmissão gabaérgica, que contribui para o aparecimento de tolerância, habituação e dependência física que se traduz na síndrome da abstinência (29), aquando da interrupção do tratamento. Este manifesta-se, essencialmente, por sintomas ansiosos (30), podendo ocorrer também instabilidade autonómica (aumento dos batimentos cardíacos e elevação da pressão sanguínea, tremor, diaforese), insónia e hipersensibilidade sensorial. Em casos mais graves; convulsões e *deliriums tremens*, que ocorrem, mais comumente, quando a descontinuação é abrupta.

A tolerância é um estado de diminuição de resposta, ao efeito de um fármaco, resultante de uma exposição prévia a esse mesmo químico, ou a outro, estruturalmente, semelhante (31).

No caso das BZDs pode existir a necessidade de aumentar a dose para manter a melhoria sintomática do sono. É importante reconhecer que há uma tolerância cruzada parcial entre os sedativo-hipnóticos e o etanol (32), pela potenciação da função dos receptores GABA_A, mediante a modulação das funções dos canais iónicos de cloro deste receptor (33). A tolerância cruzada implica que um princípio ativo alivie a abstinência do outro. Ainda que as BZDs possam ser muito úteis durante a desintoxicação aguda do

álcool, também atuam por si mesmo como reforço positivo em alcoólicos, incrementando o desejo de consumir álcool.

A tolerância desenvolve-se a velocidades variáveis e em diferentes graus para cada doente. A tolerância, aos efeitos hipnóticos tende, a desenvolver-se, rapidamente. Assim, o alívio da insónia, observado no início, diminui gradualmente, após algumas semanas de uso. Em geral, a tolerância desenvolve-se mais lentamente, para os efeitos ansiolíticos, do que para os efeitos hipnóticos e anticonvulsivantes.

Há também evidências de “tolerância diferencial”, isto é: desenvolvimento de tolerância para os efeitos sedativos e psicomotores, mas não para os cognitivos.

Sabe-se, que a tolerância envolve a diminuição da transmissão gabaérgica, porém ainda não se conhece o mecanismo exato. Entre os propostos, destacam-se a diminuição da sensibilidade do recetor, alteração na expressão de subunidade do recetor GABA_A e/ou mudanças na neurotransmissão excitatória, bem como, uma alteração na taxa de ativação metabólica à administração crónica, pode ser parcialmente responsável (tolerância farmacocinética ou metabólica).

Em tratamentos prolongados, pode ocorrer disfunção cognitiva, sem alterações neuroanatômicas (34). Os prejuízos são verificados, praticamente, em todas as esferas cognitivas avaliadas, podendo haver melhoria ao nível do desempenho, com a descontinuação, embora, alguns défices pareçam persistir. No entanto, o impacto de tais efeitos observados em testes, parece ser insignificante no funcionamento diário da maioria dos utilizadores de BZDs (34)

Os idosos, no entanto, parecem ser especialmente suscetíveis uma vez que os efeitos sobre a memória parecem intensificar patologias preexistentes, que envolvam a cognição.

vi. Potencial de Abuso

Na saúde pública, os tranquilizantes mais problemáticos são as BZDs e os denominados “Z-hipnóticos” (35).

O uso de BZDs, fora da esfera médica e de prescrição, é normalmente denominado de abuso, sendo definido como o uso para fins recreativos ou para continuar a prolongar o uso de BZDs, sem o consentimento do médico. De entre 521 “multidrug users” com fins recreativos, nos Estados Unidos, 7,9% demonstraram dependência de BZDs, 22.6% abuso e 25% abuso e/ou dependência (36).

São normalmente usadas por indivíduos, que já tomam outro tipo de drogas (lícitas ou ilícitas), especialmente os dependentes de heroína (para aliviar os sintomas do

síndrome da abstinência), álcool (aumentar o seu efeito sinergicamente), cocaína (normalizar/temperar os picos eufóricos) e para modelar estados de abstinência, no geral. Por vezes, são também usadas, isoladamente.

Os abusadores de BZDs parecem ter um risco aumentado de comportamentos, tais como: relações sexuais desprotegidas, partilha de seringas, atos de violência e de agressão, perda de memória, comportamento caótico associado com paranoia, podendo mesmo, em certas situações (muitas vezes relacionada com tomas de altas doses), desencadear psicoses e convulsões.

As BZDs de curta duração parecem ser as preferidas, já que o seu efeito desenvolve-se rapidamente (37). Substâncias com rápido início de ação, alta potência, breve duração, são as eleitas (38).

Alguns artigos parecem indicar, que as BZDs mais lipofílicas (que atravessam a barreira hematoencefálica mais rapidamente) como o diazepam, e BZDs com tempo de semi-vida curto e alta potência (lorazepam e alprazolam) são as mais utilizadas, com efeito reforçador e as mais relacionadas em contexto de abuso (37).

Embora, os compostos benzodiazepínicos sejam claramente efetivos, numa variedade de patologias clínicas e psiquiátricas e de muitas vezes surgirem como insubstituíveis em determinados casos, o seu uso em indivíduos com história recente (contextualizada) de dependência e abuso de drogas, deve ser claramente reconhecido, adotando-se medidas de ponderação extraordinárias, por parte dos prescritores (supervisão mais rigorosa, equacionar outras possibilidades de terapêutica sem o mesmo poder reforçador (potencial de abuso) como: inibidores de recaptação de serotonina, buspirona, antidepressivos, antipsicóticos da nova geração e anti-histamínicos).

Muito passa pela mão do prescritor, mas muito, também, passará ao lado (abuso). Portanto, muito haverá ainda para fazer na tentativa que a BZD prescrita seja a indicada e individualizada (segundo critérios clínicos, farmacocinéticos, farmacodinâmicos, circunstanciais e psicológicos) e obedecendo por parte de quem tem o poder legal de a distribuir no mercado, a critérios rigorosos de dispensa e aconselhamento, para que diminua ao máximo, o seu uso fora do ambiente clínico, por períodos superiores ao recomendado e em indivíduos, para a qual, não foi indicada. Medidas adicionais de âmbito legal serão também necessárias, para se fechar o circuito paralelo (de uso ilícito) de compra e consumo de BZDs.

Torna-se pois, também, necessário adotar medidas destinadas a reduzir a prescrição e o consumo crónico destes psicofármacos. Contudo, as últimas medidas legislativas recentes (Portaria nº 198/2011, de 18 de Maio, e Portaria nº137- A/2012, de 11 de Maio), que “visaram uma maior racionalidade, transparência e monitorização, como

elementos fundamentais, para uma política do medicamento, centrada no cidadão, promovendo acesso, equidade e sustentabilidade, à luz da melhor evidência científica disponível e nas melhores práticas internacionais”, não disciplinaram a prescrição médica, nomeadamente de psicofármacos (BZDs e antidepressivos), o que acentua a necessidade de desenho e implementação de ações complementares, orientadas para a informação e sensibilização de médicos e pacientes.

Quadro I-2 – Resumo dos principais efeitos (adversos) das BZDs, com possível implicação nos 4 acontecimentos selecionados.

Comprometimento Cognitivo	↓ do estado de alerta, confusão, comprometimento da capacidade de julgamento, desorientação, discurso arrastado, comprometimento da aprendizagem (novas aquisições visuais e verbais), ↓ da capacidade de memória a curto e longo prazo, ↓ da concentração, comprometimento da tomada de decisões, desorganização do pensamento, indução de amnésia, comprometimento da lembrança, demência, delírio, sonolência, letargia e sedação.
Problemas Comportamentais	Reações paradoxais, agitação, ↑ do estado de desinibição, ↑ de estados de raiva e agressão, estados de hiper excitação, hostilidade e comportamento antissocial (afetando família e outros).
Efeitos Psicomotores	Sedação, ataxia (total ou incapacidade parcial para coordenar movimentos voluntários especialmente musculares), comprometimento visual (capacidade espacial), visão turva, tontura antes da queda, comprometimento na operação de veículos motorizados (visual e motora).
Dependência / Adição	Dependência, dependência cruzada com o álcool e outras drogas (para minimizar estados de ansiedade provocado por síndrome de abstinência, tolerância).
Sintomas de Abstinência	Insónia, ataques de pânico, agitação, alucinações, despersonalização, desrealização, depressão, pressão na cabeça, ansiedade de “rebound”, perda de apetite, ganho de peso, distorções visuais, “flashbacks”, perda de concentração, agorafobia, tonturas, sudação, náuseas, pesadelos, palpitações, ↑ da sensibilidade à luz ao toque e cheiro, entorpecimento, convulsões e por vezes morte.
Sintomas Psiquiátricos	Piora dos sintomas depressivos, alterações de humor, criação de aparentes estados psicóticos, hipomania, “ego-alien”(ideação suicida).

↑: aumento; ↓: diminuição

vii. Prevalência e aspetos da utilização de BZDs em Portugal

Portugal apresenta um dos mais altos níveis, de utilização de BZDs, na Europa. Já em 2004 foi alertado pela *International Narcotics Central Board*, para rever aspetos de prescrição e utilização de BZDs (39).

Faro, Bragança e Viana do Castelo são as regiões com mais baixa utilização, enquanto, Portalegre e Évora as regiões com maior nível de utilização (39).

Termos como: DDD (dose diária definida de um fármaco) e DHD (DDD por 1000 habitantes/dia – que indica, em medicamentos administrados cronicamente, a proporção da população que, diariamente, recebe um tratamento com determinado fármaco, numa determinada dose média), são usados como variáveis referentes à utilização de fármacos (40).

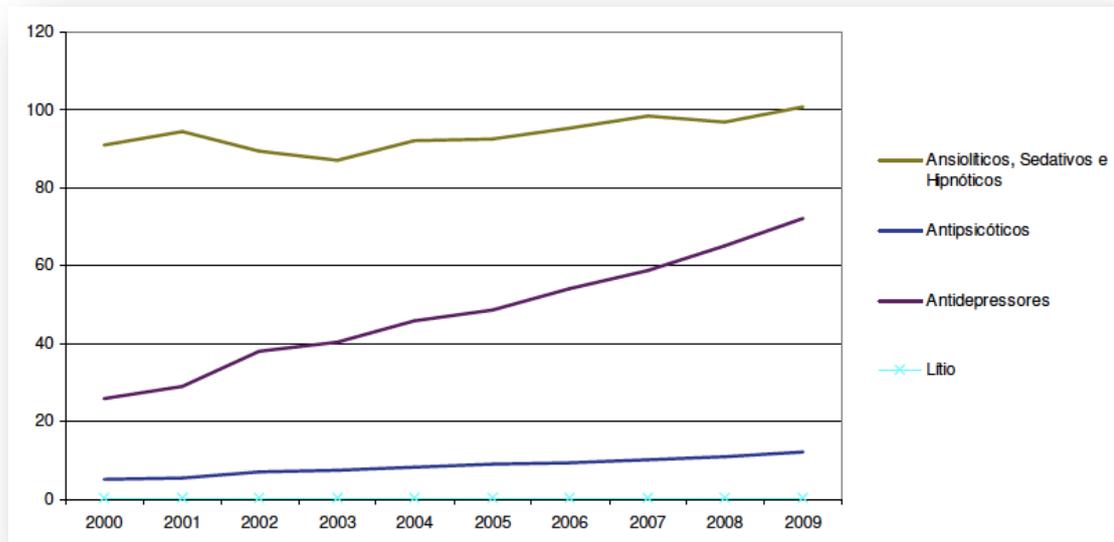


Figura I-7 - Evolução dos Psicofármacos (DHD), por subgrupo terapêutico de 2000 a 2009 (40) .

O consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos no SNS (Sistema Nacional de Saúde), manteve uma tendência de crescimento (11%), no período em análise (2000-2009) e apresentou em 2009 um nível bastante elevado, de cerca de 101 DDD (*Defined Daily Dose*) por 1000 habitantes (40). Sendo, no entanto, possível observar algumas oscilações nos níveis de utilização dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos entre 2001 e 2003.

Quadro I-3 - Evolução dos Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (DHD) entre 2000 e 2009 (40)

Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Variação 2000-09 (%)	Peso na Variação
Alprazolam	18	20	21	21	23	24	25	27	27	29	60%	109%
Lorazepam	16	17	17	17	18	18	18	18	19	20	19%	31%
Diazepam	12	12	11	11	11	11	11	12	12	12	1%	1%
Loflazepato de etilo	4	4	3	4	5	5	6	7	7	7	70%	29%
Bromazepam	5	6	5	5	5	5	5	6	5	5	0%	0%
Zolpidem	3	4	5	4	5	5	5	5	5	5	58%	19%
Mexazolam	3	3	3	3	3	3	4	4	4	5	44%	14%
Cloxazolam	4	4	4	3	4	3	4	4	4	4	1%	0%
Brotizolam	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1%	0%
Clorazepato dipotássico	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	-29%	-8%
Restantes DCIs	20	20	16	13	14	13	13	12	11	11	-47%	-97%
Total	91	94	89	87	92	93	95	98	97	101	11%	100%

A substância ativa que apresenta um maior nível de consumo é o alprazolam, o qual continua com uma tendência crescente. Para a manutenção desta tendência de crescimento, pode ter contribuído a introdução da formulação de libertação prolongada do alprazolam (40).

Como se verifica no Quadro I-3, o alprazolam, lorazepam e o loflazepato de etilo foram os principais responsáveis, pelo crescimento da utilização deste grupo (40).

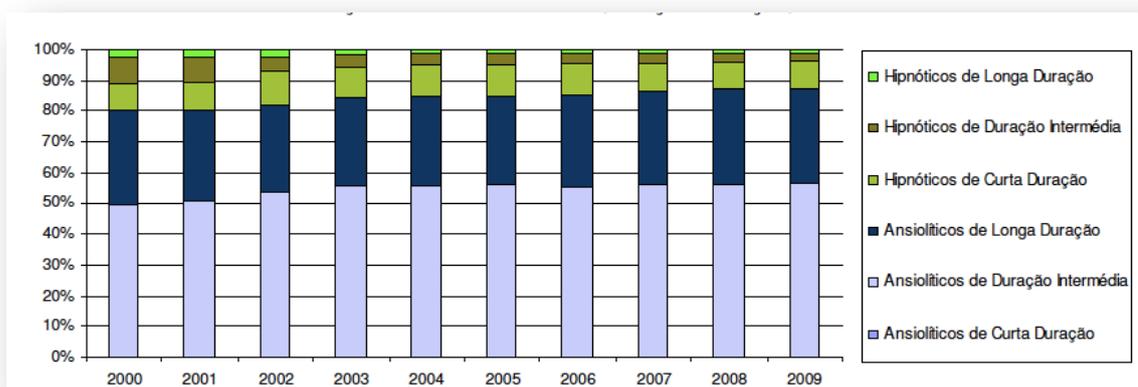


Figura I-8 - Evolução do consumo de BZDs, entre 2000-2009 (40).

Em termos qualitativos verificou-se entre 2000-2009, um aumento da proporção da utilização de BZDs ansiolíticas e uma diminuição das hipnóticas, de duração intermédia e longa.

As BZDs estão também, internacionalmente, entre os fármacos mais prescritos (1).

Diversos estudos internacionais, sugerem que o consumo parece ocorrer mais em mulheres (relação de 1/3) (41), em indivíduos de raça branca, quando comparados com raça negra (1/2), e que a faixa etária, em que é mais utilizada, por prescrição se situa entre os 60-70 anos, enquanto que para o uso “não médico” se situa entre os 26-35 anos (41).

3. ACONTECIMENTOS COM IMPLICAÇÕES MÉDICO-LEGAIS E USO DE BZDs



Figura I-9 – Acontecimentos com implicações médico- legais, analisados nesta tese.

Para o âmbito desta tese, foram analisados quatro AIMLs: acidentes rodoviários, acidentes de trabalho, atos de crime e atos de suicídio. O número de ordem associado a cada um é totalmente arbitrário.

i. AIML1: Acidentes Rodoviários

Assim denominado arbitrariamente, por questões práticas de abreviatura, sendo o 1, a referência a acidentes rodoviários, sem qualquer tipo de prioridade ou sequência, em relação aos outros 3 acontecimentos selecionados e discutidos posteriormente.

O acontecimento, é portanto, o Acidente Rodoviário (AR), que estará implicado no ato de condução (rodoviária) e sua relação com o uso de BZDs.

Dos 455 milhões de habitantes na União Europeia, e segundo estatísticas, 45000 morrem, anualmente, vítimas de ARs. Cerca de 2 milhões requerem tratamento, após ferimentos relacionados com ARs (42).

Os ARs são a grande causa de morte, em indivíduos entre os 15 e 24 anos. Cerca de 1/3, dos habitantes da União Europeia, será hospitalizado, durante a sua vida, em consequência de um AR, com um custo de cerca de 160 biliões de euros (42).

Em Portugal, em 2010, apesar do ligeiro decréscimo de 0,2% no número de acidentes de viação com vítimas em território continental (35426), o número de vítimas registou um ligeiro aumento (47302 +0,3% face a 2009; dados do *INE*).

A investigação dos ARs apresenta-se como uma tarefa complexa, com múltiplas variáveis intra e interligadas, eleitas pela razão da teoria ou pela experiência da observação.

O próprio conceito de acidente de viação não é idêntico, em todos os países. Em Portugal, define-se, como: “ocorrência na via pública ou que nela tenha origem, envolvendo pelo menos um veículo em movimento, do conhecimento das entidades fiscalizadoras (GNR, GNR/BT e PSP) e da qual resultem vítimas e/ou danos materiais” (*Autoridade Nacional de Segurança Rodoviária*, Dezembro de 2012).

Entende-se por pessoa morta após AR: “vítima do acidente que morre imediatamente ou nos 30 dias a seguir ao acidente”. Anteriormente a 1 de janeiro de 2005, este período era de 6 dias. Pessoa ferida; “vítima de acidente, que sofreu algum tipo de trauma que requereu tratamento médico (com ou sem hospitalização)”.

Num estudo recente belga, de 2013, cujo objetivo era determinar, a presença de substância psicoativas, em condutores, vítimas fatais de ARs entre 2006 e 2009, em quatro Países Europeus (Portugal, Finlândia, Noruega e Suécia) (43), Portugal apresentou uma taxa de 25,5%, relativa ao número de mortos totais dos 4 países, situando-se em 2ª lugar logo após a Finlândia (43,2%) (43). Os acidentes com vítimas mortais nos 4 países, parecem ter maior incidência durante os dias de semana (55,7%), comparativamente a 26,2%, nos dias de fim de semana. No entanto, em relação à noite, e na de fim de semana a percentagem é de 10,4, enquanto na de semana 7,7%. O sexo masculino apresenta 83% de mortes após ARs, nestes 4 países (feminino apenas 17%). A faixa etária onde a percentagem de mortos é maior, é na superior a cinquenta anos com 36,4%, situando-se a menor, entre os 25 e 34 anos, com 18,1% (43).

Em Portugal, só 79% de condutores mortos, foram autopsiados, enquanto noutros países esta percentagem é de 100% ou muito aproximado (43).

A prevalência de BZDs, em Portugal, foi de 1,8% (enquanto a média geral dos 4 países; 13,3%), em monoconsumo de 0,7% (geral; 5,4%), em homens de 1,9% (geral; 13,3%), em mulheres de 0 (geral; 13,5%); faixa etária inferior a 35 anos em Portugal: 1.7% (geral;10,1%) e superior ou igual a 35 anos de 1,9% (geral; 15,5%) (43). Em Portugal e na Finlândia nenhuma mulher testou positivo para BZDs, apresentando nos

três países com exceção da Noruega, maior prevalência, de BZDs no sexo masculino. Relativamente a álcool e drogas, a Noruega apresenta a maior taxa (8%), seguida da Finlândia (7%). Em Portugal, nenhuma mulher foi testada com álcool e drogas (policonsumo) (43).

São vários os estudos de carácter epidemiológico, essencialmente, que parecem evidenciar um risco acrescido de acidentes de viação em utilizadores de BZDs, mesmo em níveis terapêuticos, quando comparados com utilizadores de outras classes farmacológicas (como antidepressivos, lítio e anti-histamínicos H1, anti-diabéticos, carbamatos, e anti-inflamatórios não-esteróides) (44, 45). Também, em contexto de abuso e quando comparadas com outras substâncias psicoativas a sua prevalência em amostras toxicológicas, realizadas a indivíduos após acidentes rodoviários, é relativamente elevada, sendo muitas vezes a seguir ao álcool a substância mais representativa (46-48). O risco de acidente parece estar mais associado ao uso de BZDs de longa duração de ação, aumentos de dose e primeiras semanas de tratamento (49), parecendo relacionar-se, com a dificuldade de manutenção da posição do veículo na estrada (50).

Questões relacionadas com culpa/responsabilidade do condutor e severidade do acidente são escassas e pouco conclusivas (49, 51).

A nível experimental, esta relação do risco de acidentes com a toma de BZDs, permanece pouco clara, devido a limitações metodológicas dos estudos, levando a conclusões inconsistentes (52).

No entanto, é unânime, que todas as BZDs afetam, de alguma forma, a condução rodoviária, mas a magnitude do comprometimento da condução, dependerá da dose administrada, da semi-vida, do tempo decorrido após administração e da duração da terapêutica.

Até ao momento, é incontestável que as BZDs, usadas em toma aguda, prejudicam funções relevantes para uma condução segura, porém, ainda não está bem estabelecido o que acontece com o desempenho em indivíduos que as tomam, cronicamente (ainda que sendo desaconselhado este tipo de prescrição), principalmente considerando-se a possibilidade de desenvolver tolerância, aos efeitos sedativos das BZDs.

Estudos epidemiológicos fornecem indicações não precisas para orientar as políticas de saúde pública a respeito de medidas preventivas relacionadas com o uso de BZDs, na condução rodoviária.

A fixação de limites de concentração no sangue (ou noutros fluídos) seria uma abordagem diferente do princípio da “tolerância zero”, que vem sendo introduzida em alguns países. Por outro lado, a aplicação deste princípio às BZDs, tornando ilegal

conduzir com concentrações acima do limite de detecção, tem sido criticada por impedir a condução em indivíduos que utilizam doses terapêuticas de BZDs e não estão incapacitados (53). Atualmente, ainda é questionável, a utilidade dos limites legais de concentração de BZDs, para prevenir acidentes.

Sobre esta matéria, Portugal, através do Ministério dos Negócios Estrangeiros, mantém a posição de não punição de condução, sob o efeito de BZDs, referindo que estas substâncias não fazem parte das substâncias proibidas, previstas na Portaria 902-B/2007, de 13 de Agosto, que só contempla canabinóides, opiáceos, cocaína (e metabolitos) e anfetaminas (e derivados). E, também nada está contemplado, no plano de Estratégia Nacional de Segurança Rodoviária (da *Autoridade Nacional para a Segurança Rodoviária*) para o período de 2008 a 2015 (onde consta, a este nível, apenas o controlo da condução sob efeito do álcool e de substâncias psicotrópicas, tendo, como um dos objetivos, a redução para 25% do número de condutores mortos com taxa de álcool acima do limite legal). Nem, numa perspetiva de um possível indicador de risco ou informação estatística, ainda que não como contraordenação.

Portanto, ao nível da sensibilização, ainda estamos numa fase “embrionária”, com um longo caminho a travar junto das entidades governamentais e não governamentais. Teremos, obviamente, que começar e talvez de um modo mais fácil e direto, pelo prescriptor. Consciencializar a classe médica, para a possível influência que este grupo de fármacos pode ter na condução rodoviária, mesmo em níveis terapêuticos (54), e em doses individualizadas e ajustadas a cada doente. Criação de programas de sensibilização, junto de médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde, dotando as entidades fiscalizadoras PSP, BT/GNR de competências, que as permitam agir, preventivamente e aconselhar para uma condução segura.

Segundo a Direção Geral de Viação (DGV), atual ANSR, o alerta para a problemática da “Condução e medicamentos” (que consta no seu site), deve ser focado em efeitos dos fármacos, ao nível do sono e sonolência (diminuição da vigilância e aumento do tempo de reação), perturbações na perceção principalmente visual, vertigens, sensação de fraqueza, tonturas, dificuldade de concentração, perda da noção de perigo, excesso de autoconfiança, perturbações na capacidade de raciocínio, perturbações comportamentais (agressividade/passividade), dificuldades na coordenação motora (movimentos involuntários, tremuras), condução irregular e dificuldade em manter a trajetória. A maioria, destes efeitos, pode ser claramente subscrita, para a classe em estudo. Não havendo dúvidas que as BZDs merecem uma atenção categórica no plano da condução rodoviária, que não pode ser ignorado.

O *International Council on Alcohol Drugs and Traffic Safety* (ICADTS) propõe, analogicamente, uma classificação do fármaco, baseada na equivalência a um determinado *teor de álcool no sangue* (TAS) e a sua capacidade de comprometimento, a nível de condução. Esta classificação estaria contemplada no resumo das características do medicamento (RCM); sendo o nível I (efeitos negligenciáveis sobre a condução; TAS < 0.5g/L), nível II (efeitos moderados sobre a condução; TAS 0.5g-0.8g/L) e nível III (efeitos severos sobre a condução; TAS > 0.8g/L) (55). De entre as BZDs ansiolíticas, mais frequentemente prescritas (como alprazolam, diazepam e oxazepam), apresentam segundo a classificação ICADTS, o nível III, bem como as BZDs hipnóticas mais frequentemente prescritas (estazolam, flurazepam e triazolam), classificadas também com nível III, segundo a ICADTS (55).

Assim, como ocorre para os efeitos clínicos, todas as BZDs, podem induzir efeitos cognitivos e psicomotores, em maior ou menor grau, sendo a diferença entre elas predominantemente quantitativa. Estudos experimentais mostram, consistentemente que após a administração de doses únicas, as BZDs prejudicam o desempenho em testes, onde é analisado o tempo de reação e de capacidades que envolvem manutenção da atenção e da coordenação visuomotora (56). Parâmetros psicomotores como a memória ou o controlo motor também são afetados (57).

Em doentes ansiosos, é mais difícil associar o comprometimento psicomotor com a toma de BZDs, porque, a própria ansiedade poderá interferir com o desempenho, podendo prejudicar a atenção e a concentração. Assim, indiretamente, através dos efeitos terapêuticos sobre a ansiedade, as BZDs podem promover um aumento do desempenho. Já em doses altas, os efeitos prejudiciais prevaleceriam.

Também, as doenças do sono, muitas vezes na origem da toma de BZDs, podem por si só provocar aumento do tempo de reação (alterações na capacidade visuomotora), e que tenderão também, a ser agravadas com a toma de fármacos, que afetam a vigilância, como as BZDs (58).

ii. AIML2: Acidentes de Trabalho

Assim denominado arbitrariamente, por questões práticas de abreviatura, sendo o 2 a referência a acidentes de trabalho, sem qualquer tipo de prioridade ou sequência, em relação aos outros 3 acontecimentos selecionados e discutidos, nesta tese.

O acontecimento, é portanto, o Acidente de Trabalho (AT) e sua relação com o uso de BZDs.

Os acidentes de trabalho assumem, atualmente, uma pertinente dimensão económica e social.

Sendo as BZDs, como já referido, uma das classes de fármacos e nomeadamente psicofármacos, mais prescrita e com um potencial de abuso marcado, fazia sentido tentar perceber, que tipo de relação existe entre eles; que capacidades as BZDs poderão condicionar ou afetar em determinado tipo de ocupação laboral (tendo estas múltiplas variáveis dependendo do tipo de trabalho), que aumente o risco de ocorrência de acidente de trabalho, o que há escrito e publicado e que linhas orientadoras para o futuro existirão ou não.

À partida, poder-se-ia pensar, que a existir relação, esta seria protetora, uma vez que, indivíduos, que em maior ou menor grau, possuísem alguma patologia do foro ansioso, ou outra para a qual o tratamento com BZDs estaria indicado, teriam um claro benefício na sua utilização em tarefas laborais, restabelecendo, assim, as suas aptidões para o trabalho. Este facto, não deixando de ser verdadeiro, pode no entanto ser entendido de outro modo, especialmente decorrente do uso/abuso ou mau uso de BZDs.

A definição de acidente de trabalho, está estipulada na lei nº98/2009, de 4 de Setembro, que regulamenta o regime de reparação de acidentes de trabalho e de doenças profissionais, nos termos do artigo 284º do Código de Trabalho, aprovado pela lei nº7/2009 de 12 de Fevereiro.

Nos termos da lei, é considerado acidente de trabalho, aquele que se verifica, no local e no tempo de trabalho, produzindo direta e indiretamente lesão corporal, perturbação funcional, ou doença de que resulte redução na capacidade de trabalho ou a morte. Considera-se, também, acidente de trabalho, o ocorrido: no trajeto de ida e de regresso para o local de trabalho (nos termos definidos em regulamento específico); na execução de serviços espontaneamente prestados e de que possa resultar proveito económico, para a entidade empregadora; no local de trabalho, quando no exercício do direito de reunião ou de atividade de representante dos trabalhadores (nos termos do Código do Trabalho); no local de trabalho quando em frequência de curso de formação profissional, ou fora do local de trabalho, quando exista autorização expressa da entidade empregadora, para tal frequência; em atividades de procura de emprego, durante o crédito de horas, para tal, concedido por lei aos trabalhadores, com processo de cessação de contrato de trabalho em curso; fora do local ou tempo de trabalho, quando verificado na execução de serviços determinados pela entidade empregadora ou por esta consentidos.

Os acidentes de trabalho mais frequentes em Portugal, são as quedas e soterramentos (segundo a *Autoridade para as Condições de Trabalho*). Na maioria, estes

acidentes são provocados pelo não seguimento de regras de segurança e pela não utilização de dispositivos de segurança. No entanto, podem também contribuir para o surgimento de ATs; a ingestão de bebidas alcoólicas, consumo de substância psicotrópicas e psicoativas, hipoglicemias e fadiga (nas atividades por turnos em especial se o trabalhador lidar com máquinas perigosas (dados da *Autoridade para as Condições de Trabalho*)).

Num estudo de 2002, do sociólogo português, *Manuel Villaverde Cabral*, verificou-se que mais de 7% da população entrevistada, tinha sofrido, nos últimos três anos, pelo menos um acidente que tivesse provocado incapacidade (temporária ou definitiva), para o trabalho ou para qualquer outra atividade da vida quotidiana. Neste universo, de população sinistrada, 24% dos acidentes tinham tido origem laboral (31,3% origem doméstica, 34,2% acidentes rodoviários incluindo atropelamento e 10% acidentes escolares ou desportivos). Praticamente $\frac{1}{4}$, da totalidade dos acidentes em Portugal, tem origem em contexto laboral.

Portugal é dos Países da UE, que apresenta maiores deficiências, ao nível da prevenção na saúde e de segurança no trabalho, tal como demonstram as estatísticas do Eurostat.

Atualmente, encontramos-nos num período, onde as pesquisas mais recentes, também já consideram a causalidade múltipla, como a melhor explicação para a ocorrência da maioria dos ATs. A perspetiva da pluricausalidade, para além de refutar a unidimensionalidade, veio introduzir a interligação de fatores fisiológicos, psicológicos, sociológicos, políticos, económicos, culturais e organizacionais, para explicação dos acidentes. Porém, esta interligação é bastante complexa, sabendo que cada acidente não depende, de igual modo, de cada um destes fatores.

Os riscos laborais estão sempre na origem dos acidentes de trabalho, são eles que os possibilitam. No entanto, pode-se também afirmar, que a observação de um determinado risco, não deixa de ser um exercício de reflexão teórico e abstrato, enquanto o acidente é um facto real, observável e concreto.

Os riscos no trabalho, nem sempre suscitaram as mesmas leituras. Foram evoluindo e reconfigurando-se nas diversas sociedades, dependendo das práticas utilizadas e das novas formas de conhecimento, sobre os seus efeitos nocivos reais ou potenciais.

Os diversos contextos laborais foram dando origem às múltiplas avaliações e perceções de riscos de trabalho e foram, simultaneamente, sendo adaptados pelas diversas sociedades, quer em momentos mais próximos, quer em tempos diferenciados. Se considerarmos as dimensões espaço, tempo e atores sociais, os riscos de trabalho não têm o mesmo significado, nem o mesmo entendimento, em todos os contextos

laborais. Uma das formas de validação da afirmação anterior, é verificar as diferenças na legislação, entre os vários países europeus, ou mesmo entre a Europa e os EUA.

Quais os riscos suscetíveis de serem afetados e condicionados, decorrentes do uso/consumo de BZDs? De entre todos os tipos de risco, este será sempre um risco imputado ao trabalhador. Poderá ser um risco relacionado (associado e agravado por), ritmos elevados de trabalho, trabalho noturno e por turnos rotativos, jornadas de trabalho longas, horas extraordinárias ou fadiga industrial, monotonia e repetitividade de funções, quedas, utilização inadequada de máquinas, ferramentas e equipamentos, acidentes com viaturas automóveis ou acidentes ferroviários, cansaço físico e psicológico, sonolência, insónia/doenças do sono, falta de concentração momentânea, níveis reduzidos da percepção do risco, comprometimento do sentido de autoproteção, alterações cognitivas (a nível de memória), ansiedade (e tratamentos; ajustes psicológicos, adaptação ou descontinuação da medicação), parecem ser os que mais poderão estar implicados em efeitos decorrentes do uso de BZDs. No entanto, a título de exemplo, a queda (que muitos artigos tentam associar ao uso de BZDs (59)), como fim físico do AT, pode ter muitas outras variáveis multidisciplinares (não centradas no indivíduo ou na sua imprudência), mas em condições climáticas, vestuário, condições estruturais (tipo de pavimento e condições) onde, a relação é, claramente, mais inequívoca e objetiva, do que a toma subjacente de BZDs.

Será esta associação (BZDs e ATs) um risco categorizado de risco virtual? Isto é, não sendo um risco claramente referenciado pela ciência, nem diretamente percebido, será um risco desconhecido, ou mesmo não sendo desconhecido, existirá consenso sobre a eventual perigosidade?

A quantidade de artigos existentes que focam esta possível relação, é escassa. Não havendo um único, que analise diretamente, esta relação. Cerca de 3 artigos de natureza epidemiológica, em populações (diferentes), foram encontrados, referindo-se à presença de drogas (i)lícitas, e também BZDs, em fluidos biológicos de grupos de trabalhadores (motoristas profissionais (60), e outros 2 grupos de trabalhadores indiferenciados (16, 61)). Outros artigos analisados focam a relação das BZDs, nas quedas (62), quedas com hospitalização (63), no comprometimento da capacidade psicomotora (velocidade psicomotora, precisão, memória a longo-prazo, tamanho da escrita manual, capacidade de processamento de informação e propensão a erros) (64).

Poderíamos pensar, que a relação binominal: insónia/BZDs, seria unilateralmente positiva/protetora. No entanto, dado o mau uso, quer em prescrição, quer em abuso individual (não em contexto ilegal), ou em contexto ilegal, não é isso que se verifica. A insónia (dificuldade em iniciar e manter o sono) (65) tem um importante impacto diário

nos doentes, apresentando estes, quadros de fadiga, perturbação diurna do estado de vigiância e alerta, comprometimento da qualidade de vida, que pode resultar em diminuição da produtividade, sonolência, dificuldades relacionais e absentismo. O intuito do uso de um agente hipnótico, na insónia, é o de obter um sono o mais fisiológico possível. No entanto, o seu uso deve ser indicado, para insónias ocasionais ou com uma duração máxima de 4 semanas, não se mostrando vantajoso também, o uso de combinações de agentes hipnóticos. Os efeitos daqui resultantes, podem ser sérios, com sonolência grave diurna, associada ao risco de acidentes, e em indivíduos com idade superior a 65 anos, a quedas. Após o uso crónico, fenómenos de adição são verificados, bem como episódios de “insónia de rebound” e diminuição acentuada da eficácia (66).

As quedas, não sendo um acontecimento a desvalorizar, neste contexto (já que é um dos tipos de acidente de trabalho, mais prevalente em Portugal), são referidas nos vários artigos internacionais (67) (quando, possivelmente, relacionadas com o uso de BZDs), em indivíduos de uma faixa etária superior a 60 ou 65 anos (59, 67), e que, possivelmente já não se encontram em situação laboral ativa. No entanto, esta assunção, também já não pode ser categoricamente válida, já que a idade de reforma/aposentação laboral tem vindo a ser cada vez mais adiada, verificando-se ainda, questões conjunturais de ordem económica e social, que levam ao prolongamento da atividade laboral. No entanto, um artigo americano (68) de 2012, faz referência ao potencial impacto do uso de BZDs, no aumento da taxa de fratura dos ossos da anca (resultante de quedas), em 5 grandes países europeus e nos EUA (não referindo faixa etária), sugerindo, que em cada país estudado, um número substancial de fraturas, pode estar associado ao uso de BZDs, em resultado de quedas (68).

Foram, também, analisados aspetos que relacionam as BZDs, com comprometimento da cognição ao nível da memória e que podem estar implicados em tarefas de carácter laboral, evidenciando diferentes efeitos, de acordo com a duração, tipo ou fases de memória testada.

Num estudo realizado por *Larrieu et al.*, que compara doenças de sono, sonolência diária e uso de BZDs hipnóticos, em polícias que trabalham por turnos e polícias que não trabalham por turnos (69), verificou-se que os trabalhadores por turnos, têm uma maior dificuldade em iniciar o sono, acordando, no entanto, mais cedo. Não demonstraram aumento da sonolência diária, nem aumento da toma de BZDs hipnóticas, relativamente aos outros trabalhadores, requerendo, no entanto, mais horas de sono (em 24 horas), talvez, numa tentativa de compensar a diminuição da qualidade do sono. Nos trabalhadores por turnos, as BZDs, devem ser obrigatoriamente usadas, simultaneamente, com medidas de higiene de sono e ajuste dos horários de sono e vigília, no intuito de adaptar o ciclo vigília-sono do trabalhador. A medicação pode ser

indicada na fase inicial mais crítica ou usada intermitentemente, para sintomas que não se mostrem contínuos (70).

Cada grupo profissional, consoante as capacidades de natureza cognitiva, psicomotora, e exigências associadas (que possam estar comprometidas pelo uso de BZDs) e que possam comprometer o trabalhador, no seu local de trabalho, e em determinadas tarefas em particular, deverá tomar medidas de controlo, direccionadas no sentido de poder diminuir ou prever os riscos associados.

A prova da responsabilidade, que a BZD, pode ter em determinado ato que conduza a um AT, é quase utópica e dificilmente se estabelecerá diretamente, à luz da realidade cultural/social e económica de hoje, e nomeadamente quando outras variáveis de peso relacional inequívoco, possam estar presentes. No entanto, julgamos ser oportuno, começar a nomear e agregar premissas mais objectivas, no sentido de direccionar, indicar, valorizar e sensibilizar, que o uso de BZDs, pode condicionar capacidades e funções, implicadas nas tarefas laborais diárias, contribuindo para o aumento do risco de AT.

As causas de acidentes laborais, não podem ser vistas de forma estática, pelo contrário, são dinâmicas e estão em constante interação com dimensões sociais e técnicas –“epidemia de riscos” (71).

iii. AIML3: Atos de Crime

Assim denominado arbitrariamente, por questões práticas de abreviatura, sendo o 3, a referência a atos de crime (AC), sem qualquer tipo de prioridade ou sequência, em relação aos outros 3 acontecimentos selecionados e discutidos, nesta tese.

Este será talvez o AIML, mais difícil de ser analisado e relacionado, dado que estes AC, muitas vezes estão relacionados com patologias psíquicas de base *per sí*, não sendo fácil analisar a relação subjacente e unidirecional com as BZDs. Também, a quantidade, diversidade e interesse para esta tese, dos vários tipos de crime que existem, levou a focar-me, essencialmente nos crimes contra pessoas. Estes, segundo estatísticas recentes de finais de 2012 (da unidade estatística da “*Associação Nacional de Apoio à Vítima*”), são categorizados em crimes: contra a vida ou integridade física (19,9%), liberdade pessoal (crime de ameaça e coação – 26,2%) e crimes sexuais (sendo os mais representativos o de violação: 3,1% e de assédio sexual: 1,3%).

Abuso de drogas e adição estão associados com “crimes relacionados com drogas”. Nos EUA, inúmeras jurisdições têm reportado o abuso de BZDs com sendo já

superior ao dos opiáceos; e estando implicado em crimes de roubo (lojas e imóveis), tráfico de droga, violência, e agressão (72). Dados revelados pelo governo e instituições de investigação australiana, revelaram que os utilizadores de BZDs demonstram maior propensão: para atos de violência, contactos anteriores com forças policíacas e audições em contexto legal, relacionados com o comportamento criminal, do que os utilizadores de opiáceos.

As BZDs têm sido referenciadas como “ferramentas auxiliadoras” em homicídios (nomeadamente por “serial killers”) e em determinados síndromes como Munchausen by proxy (73, 74). São também usadas para “facilitar” crimes de violação e ofensa sexual (73). Quando usadas com fins criminais, contra alguém (vítima), são normalmente combinadas com alimentos ou bebidas (75).

Neste contexto, utilizou-se uma pesquisa baseada (no uso de BZDs, em contexto de abuso, e para o qual, a quantidade de artigos, também mostrou quantitativamente uma melhor resposta), os denominados crimes utilizando (“facilitados” por) drogas” (*drugs facilitated crimes*; DFC) que englobam, sumariamente: crimes de natureza sexual (*drugs facilitated sexual assault*; DFSA) como violação, assédio e ofensas sexuais; mas também roubo, extorsão e até homicídio. Também, são considerados DFC, o não ou subtratamento de pessoas idosas que carecem de tratamento, ou crianças “medicadas” pelos pais, com o intuito de sedação (76).

O uso de substâncias, farmacêuticas ou não, para modificar o comportamento de determinado indivíduo, sem o seu conhecimento e/ou consentimento, e com propósitos criminais, não é um fenómeno recente. No entanto, assiste-se, especialmente nas últimas duas décadas, a um aumento do número de casos, bem como à diversificação e sofisticação das substâncias usadas.

A obtenção de substâncias psicoativas de prescrição, é um fenómeno de origem heterogéneo. O seu uso não médico, é obtido por amigos, familiares, duplas prescrições, prescrições forjadas, aquisição sem receita médica (pelo estabelecimento de relações de confiança no mercado distribuidor legal (farmácias)), roubos, mercado clandestino e internet (77).

Dentro dos DFC, os DFSA, definidos como: ofensa, na qual a vítima é sujeita a atos sexuais não consentidos, na medida em que se encontra incapacitada ou inconsciente, resultante da ingestão de substâncias (álcool e/ou drogas), impedindo-a de ser capaz de resistir ou se autodeterminar, apresentam uma forte prevalência relacionada com o uso de BZDs. Dos sete artigos epidemiológicos encontrados, três estão relacionados com DFSA (78-80).

Nos EUA, a cada 2 minutos, alguém é ofendido sexualmente. Cerca de 54% dos casos, não são reportados à polícia e 97% dos violadores não permanecem, sequer, um

dia na prisão. Trinta e oito por cento dos violadores são amigos ou conhecidos da vítima (81).

Um estudo australiano (80), revelou que 77% de alegadas vítimas de DFSA, tinham consumido álcool, horas antes da ofensa sexual, dos quais 49% reportaram o uso de medicação de prescrição, 26% o uso de drogas recreativas e em 20% dos casos foram detetadas substâncias, que não tinham sido referidas. Estas substâncias incluem canábis, antidepressivos, anfetaminas, BZDs e opiáceos.

O Flunitrazepam é uma das BZDs, mais referidas, pelas suas características hipnóticas e de rápido início de ação (20 a 30 minutos após ingestão oral) e também por se apresentar inodora, sem sabor e ser facilmente dissolvida, nomeadamente, em bebidas alcoólicas, potenciando o seu efeito (82). Nesta medida, e após associação da molécula a crimes de carácter sexual, o laboratório responsável alterou ligeiramente as propriedades do fármaco, para minimizar o seu uso com fins inapropriados (mais difícil dissolução, deixando uma leve coloração azulada). Mas, é, essencialmente, pelos seus efeitos a nível: cognitivo (comprometimento acentuado), psicomotor, efeitos amnésicos, desinibição, e sonolência (82), que é usada neste contexto. O flunitrazepam é uma BZD legal em vários Países Europeus, África, América Latina, Médio Oriente, no entanto, nos EUA e Canadá é ilegal. Produz sintomas similares ao álcool e deve ser considerada suspeita, em vítimas de crimes sexuais, que apresentem sintomas de intoxicação ou amnésia. Quando em overdose, raramente se apresenta fatal, a não ser que, tomada conjuntamente com álcool.

Outras, como clonazepam, bromazepam, diazepam, temazepam, oxazepam, lorazepam, midazolam e nordazepam mostraram-se, também, importantes neste contexto de crime sexual (83, 84).

Os estudos são consistentes em demonstrar, que o uso de BZDs, induz défices de memória episódica (85). Independentemente, da via de administração, podem induzir amnésia anterógrada, isto é, redução da lembrança de efeitos ocorridos, após administração. Nenhuma BZD provoca diminuição da recuperação de informação adquirida, antes da administração (amnésia retrógrada). A maioria das BZDs, prejudica apenas, a memória explícita e não a implícita (86). Entretanto, dependente da BZD utilizada, a memória implícita pode ser afetada. Das quatro BZDs, que aparentemente prejudicariam tanto a memória implícita quanto explícita; lorazepam, alprazolam, oxazepam e diazepam, os efeitos mais consistentes foram os do lorazepam (87-89). Uma revisão da bibliografia (90), refere que, o lorazepam afeta a percepção visual e a memória implícita. Em relação às fases da memória; aquisição (associadas à percepção e à codificação de informação, consolidação (armazenamento ou retenção de informações

armazenadas), vários estudos têm evidenciado que a deficiência induzida pelas BZDs, no processamento da memória, está relacionada com os processos de aquisição, principalmente, por prejudicarem a capacidade de criar novas associações entre eventos (86, 91).

Num estudo de *Dowd et al.* de 2002 (82), que avalia o efeito cognitivo e comportamental de duas BZDs (flunitrazepam (FLU) e clonazepam (CLO)), verifica-se que ambas afetam processos de cognição como: memória (FLU até 4h após a toma e CLO até 6h após), concentração (FLU 4 horas após e até 6h e CLO até 6 horas após a toma), atenção, orientação e cálculo. Também a performance psicomotora é significativamente, afetada (cerca de 2 horas após a toma, voltando ao normal cerca de 6 horas). Foram também referidos estados de confusão e sonolência, após a toma, para as duas moléculas.

Os DFSA são crimes, muitas vezes de difícil resolução, essencialmente, por questões analíticas; amostras coletadas demasiado tarde, uso de moléculas indetetáveis pelas técnicas clássicas, questões relacionadas com as próprias características das moléculas e sua deteção como: tempos de semi-vida de eliminação curtos, instabilidade química, propriedades amnésicas que comprometem a lembrança e circunstâncias das ofensas) (76, 82), sendo portanto, elevado, o número de artigos que referenciam novos métodos, com aumento dos índices de deteção e do número de moléculas analisadas, com o intuito de responder de modo mais eficaz (ou complementar), a este tipo de AIML (78, 84, 92).

Reações violentas paradoxais secundárias ao uso de BZDs (93), foram termos introduzidos, para descrever reações de agitação e desinibição, que ocorrem durante os tratamentos ansiolíticos e hipnóticos e que se traduzem por atos de agressão física, violação, reações impulsivas e violentas, auto-agressão e suicídio. Estudos populacionais indicam uma prevalência de cerca de 1%, deste tipo de reações para a população em geral, sugerindo também, que as BZDs podem mais frequentemente gerar agressividade, do que reduzi-la (93). No entanto, estas reações parecem mais fortemente condicionadas, por aspetos da personalidade individual (como fraca capacidade de gestão de situações de stress ou mesmo, com desordens de personalidade como personalidade "borderline") (93). Especificamente, quando se associa BZDs ao álcool, parece ocorrer uma facilitação na transmissão gabaérgica, que pode estar na origem, também, do comportamento de desinibição referido.

iv. AIML4: Atos de Suicídio

Assim denominado arbitrariamente, por questões práticas de abreviatura, sendo o 4, a referência a atos de suicídio (suicídio consumado e tentativa de suicídio (parasuicídio)), sem qualquer tipo de prioridade ou sequência, em relação aos outros 3 acontecimentos selecionados e discutidos, nesta tese.

“Around a million people commit suicide, and at least 10 times this number attempt suicide, worldwide every year” (94).

Em 1971, suicídio, foi definido como; *“autodestruição por um ato deliberadamente realizado para concretizar o fim (morte)”*. Da expressão latina *“sui caedere”*, que significa matar-se.

Segundo, a OMS, tentativa de suicídio (ou parasuicídio), é um ato levado a cabo por um indivíduo e que visa a sua morte, mas que por razões diversas, geralmente alheias ao indivíduo, resulta frustrada. Sendo suicídio consumado definido como: morte provocada por um ato, levado a cabo pelo indivíduo, com intenção de por termo à vida, incluindo-se, também, a intencionalidade de natureza psicopatológica (por exemplo: precipitação no vazio, de esquizofrênico, delirante e alucinado, obedecendo a vozes de comando).

O fator intencionalidade é comum aos dois acontecimentos (suicídio e parasuicídio), sendo a definição deste fator, controversa, gerando desacordo entre investigadores desta área. Intencionalidade é a determinação para agir, de modo a atingir um objetivo, neste caso, o suicídio. A sua avaliação é feita, primariamente, com base no auto relato, um meio insatisfatório, pelo potencial de viés, que envolve a nível da sua precisão, da memória do ato ou mesmo da ambivalência associada ao desejo de morrer. Por outro lado, a intencionalidade pode referir-se não ao objetivo de suicídio, mas apenas, ao propósito de provocar lesões ou dor auto infligida.

Dados da OMS, indicam que, se suicidam diariamente em todo o mundo, cerca de 3000 pessoas, uma a cada 40 segundos, e por cada que se suicida, 20 ou mais cometem tentativas de suicídio. O número anual de suicídios, ronda atualmente, o milhão, ou seja, cerca de metade das mortes violentas registadas no mundo, estimando-se que em 2020 seja de 1,5 milhões (WHO, 2013), com custos associados na ordem dos biliões de euros. Revela-se um problema social, com forte impacto, na saúde pública (95), apresentando uma taxa global de 26 por 100000 habitantes. É a 13ª causa de morte e a 2º na faixa etária dos 15-24 anos.

As tentativas de suicídio representam a 6ª causa de défice funcional permanente.

Na maioria dos Países Europeus, o número anual de suicidas supera o de vítimas de acidentes rodoviários, nos 27 países da União Europeia (9,4 em 100000 para suicídios e 6,5 em 100000 para acidentes rodoviários, dados da OMS).

Em Portugal, a taxa de suicídio por 100000 habitantes, em 2010, foi de 10,3% (Eurostat), taxa superior à de qualquer outra morte violenta, nomeadamente por acidentes de viação e acidentes de trabalho. No entanto, estes valores, podem estar aquém da realidade, uma vez que, há muitos casos subdeclarados, pois é um ato, ainda fortemente estigmatizado, por razões de ordem social, religiosa, económica e política.

Também, em épocas de crise, como a que se vive no momento, o número de casos tem tendência a aumentar, devido ao agravamento de fatores económicos das famílias; situações de desemprego e desproteção social. No entanto, são vários os estudos que revelam, que o investimento na saúde mental, deve ser reforçado, nestas épocas.

Desde que há registos oficiais de taxas de suicídio em Portugal, este tem-se caracterizado, por predominar entre a população idosa e ser mais marcado na região sul. Em 2000, foram resumidamente caracterizados, e por consenso, os perfis demográficos e clínicos do comportamento suicida, que se têm mantido ao longo dos anos (baseado em estudo de autópsias psicológicas); mais frequente em mulheres do que homens (2:1), presença de doença psiquiátrica, em pelo menos 93% dos casos, transtornos de humor (depressão, doença bipolar ou alcoolismo em 57-86% dos casos), doença terminal em 4 a 6% dos casos, cerca de 33% tiveram tentativas de suicídio anteriores; metade não tinha contactado técnicos de saúde mental, 66% comunicaram a intenção suicida (40% de forma clara) e cerca de 90% tinham contactado serviços de saúde.

No Plano Nacional de Prevenção do Suicídio (2013-2017) da DGS, (contemplado no *Plano Nacional para a Saúde Mental*), baseado no "*Public Health Action for the Prevent of Suicide*", são contempladas estratégias de prevenção da ideação suicida, comportamentos auto-lesivos e atos suicidas (tentativas de suicídio e suicídio consumado), sendo contemplado já para este ano, o início da caracterização de forma rigorosa e sistemática, da situação, no que se refere a uma mais correta identificação dos comportamentos suicidários.

A ingestão de medicamentos, em excesso, representa uma das formas mais frequentes de suicídio, especialmente entre as mulheres e idosos (96). Um artigo de 2012 (97), numa população dos EUA, revela que as BZDs são, a seguir aos analgésicos, os fármacos mais usados, em contexto de uso não médico (de fármacos de prescrição).

Ao contrário de outros países como os EUA, onde os medicamentos mais frequentemente utilizados, na consumação do suicídio são os analgésicos opiáceos e os psicofármacos (98), em Portugal, embora não haja estudos recentes, a sobredosagem de psicofármacos, representa um dos meios mais utilizados nos atos suicidas, sobretudo pelas mulheres. Também, artigos de revisão, mostram que as BZDs são as mais prescritas para mulheres e idosos, constituindo, para além disso, o grupo de fármacos mais frequentemente utilizado em tentativas de suicídio (99).

Relativamente à informação de registos específicos de mortalidade, proveniente do INML,IP, em 2011, tal como em anos anteriores, na maioria (79%) dos casos de overdose foram detetados mais do que uma substância (87% em 2010, 84% em 2009 e 87% em 2008), considerando as associações com substâncias lícitas e/ou ilícitas. Neste contexto, são de assinalar, as overdoses com a presença simultânea de metadona e outras substâncias não opiáceas (37% do total de overdoses), com especial relevo para as BZDs (32%). Importa referir, também, a combinação de substâncias ilícitas com álcool, em overdose (37%, 44%, 57% e 47% relativas respetivamente a 2011, 2010, 2009 e 2008), bem como, com a presença de BZDs (42%, 35%, 38% e 39% relativas respetivamente a 2011, 2010, 2009 e 2008). A maioria das overdoses, envolvendo mais do que uma substância, pertencia ao género masculino, e cerca de 60% destes casos tinham idade inferior a 40 anos, (dados do site do *Instituto da Droga e Toxicoddependência*). Não houve, no entanto, referência ao carácter intencional das intoxicações referidas.

Dos estudos epidemiológicos analisados, no âmbito desta tese e que referenciam mortes (suicídios) ou intoxicações voluntárias intencionais de ideologia suicida (tentativas de suicídio), são vários os que demonstram uma prevalência bastante significativa da presença de BZDs, nomeadamente, em policonsumo (com outros fármacos, substâncias ilícitas ou álcool).

Num estudo de *Chodorowski et al.* (100), que avaliou o impacto do uso isolado de BZDs no suicídio consumado, foi demonstrado que no grupo cuja a intoxicação aguda se devia unicamente a BZDs, não se verificou nenhuma morte, enquanto no grupo cuja a intoxicação resultou de policonsumo (BZDs, álcool, antidepressivos, opióides, fenotiazinas), a taxa de mortalidade foi de 4%.

Num artigo de 2009 de *Moss et al.* (101), o uso de BZDs é mais associado ao suicídio, enquanto o uso de drogas ilícitas, ao homicídio.

Em geral, quando administradas de forma isolada, as BZDs apresentam baixa toxicidade. A ação tóxica das BZDs, é apenas notada com a ingestão de doses elevadas, Assim, quando as doses terapêuticas excedem os níveis terapêuticos, os efeitos incluem

amnésia, apatia, arreflexia, ataxia, confusão, depressão respiratória, desinibição, dispneia, hiporreflexia, hipotensão arterial, hipotonia, letargia, mania, nistagmos, parésia, sedação, sintomas esquizofrênicos, coma e morte (102). O alprazolam, é referido por vários autores com sendo a BZD, mais tóxica em situações de sobredosagem (103).

Um estudo prospetivo de 2007 (104), que avalia as quedas de altura (e em que cerca de 85% foram classificadas como suicídio, 7% acidente e 1% homicídio), associa também, a este risco, a presença de BZDs.

Vários estudos demonstram um risco estatisticamente significativo de suicídio (105, 106), ou tentativas de suicídio (107), com a toma de BZDs (nomeadamente em prescrição), em indivíduos de faixa etária superior a 65 anos.

Quadro I-4 - Doses tóxicas e terapêuticas de algumas BZDs. Adaptado (108).

Composto	Dose Terapêutica (mg/L)	Dose Tóxica (mg/L)
Alprazolam	0,1	0,2
Bromazepam	0,2	1
Clordiazepóxido	2	10
Clobazam	1	5
Clorazepam	0.08	1
Clorazepato	0.02	Não conhecida
Diazepam	2	5
Estazolam	0,2	Não conhecida
Flunitrazepam	0,02	0,2
Flurazepam	0,02	0,5
Halazepam	0,2	Não conhecida
Lorazepam	0,3	1
Midazolam	0,25	1
Nitrazepam	0,2	5
Nordiazepam	2	5
Oxazepam	1	5
Prazepam	0,01	Não conhecida
Quazepam	0,2	Não conhecida
Temazepam	1	5
Triazolam	0,02	0,04

Este quadro apresenta sumariamente as concentrações terapêuticas e tóxicas de algumas BZDs. No caso do alprazolam e triazolam, a dose tóxica apresenta o dobro do valor da dose terapêutica. Nos restantes compostos benzodiazepínicos este valor é superior ou desconhecido.

II. OBJETIVOS

i. Objetivo Geral:

- Proceder a uma revisão da literatura existente, sobre o uso de BZDs, em quatro acontecimentos distintos com prejuízos médico-legais, denominados de Acontecimentos com Implicações Médico-Legais (AIMLs), durante cinco intervalos de tempo ininterruptos entre 1990 e Abril 2013, analisando aspectos relevantes para a sua caracterização e quantificação.

ii. Objetivos Específicos:

1 - Quantificar e analisar as citações bibliográficas, comparando a interação e concomitância entre os quatro AIMLs, para os intervalos de tempo em análise.

2. AIML1 - Quantificar e analisar na literatura, referências bibliográficas que citam acidentes rodoviários (AIML1) e o uso de BZDs, em cinco intervalos de tempo ininterruptos, entre 1990 e Abril de 2013.

2.1 - Categorizar, quantificando e comparando dois tipos de acidentes rodoviários: os acidentes fatais (envolvendo vítimas mortais) e os acidentes não fatais (com vítimas não mortais), comparando a prevalência de BZDs, nestes dois grupos e cenários de policonsumo, associados a outras substâncias (i)lícitas.

2.2 - Selecionar estudos, essencialmente, de natureza epidemiológica e experimental, que possam auxiliar na compreensão da relação de risco de acidentes rodoviários com o uso de BZDs e sua relação na condução. Caracterização da associação e aspectos relevantes.

3. AIML2 - Quantificar e analisar na literatura, referências bibliográficas que citam acidentes de trabalho (AIML2) e o uso de BZDs, em cinco intervalos de tempo ininterruptos, entre 1990 e Abril de 2013.

3.1 - Analisar artigos, que possam ajudar no enquadramento e caracterização da relação, entre o AIML2 e a utilização de BZDs.

3.2 - Analisar a evolução do AIML2 (acidentes de trabalho) e BZDs, seus aspetos relevantes e novos dados.

4. AIML3 - Quantificar e analisar na literatura, referências bibliográficas, que citam atos criminosos (AIML3) e o uso de BZDs, em cinco intervalos de tempo ininterruptos, entre 1990 e Abril de 2013.

4.1 - Caracterizar o tipo de crime implicado, mais associado (DFSA) com o consumo de BZDs, policonsumo e contexto legal da associação.

4.2 - Analisar aspetos relevantes da associação AIML 3 (atos de crime) e o consumo de BZDs.

5. AIML4 - Quantificar e analisar na literatura, referências bibliográficas que citam atos de suicídio (suicídio consumado e tentativa de suicídio) (AIML4) e o uso de BZDs, em cinco intervalos de tempo ininterruptos, entre 1990 e Abril de 2013.

5.1 - Categorizar, quantificando e comparando, dois tipos de atos de suicídio (o suicídio consumado e a tentativa de suicídio ou parasuicídio), prevalência de BZDs nestes 2 grupos e cenários de policonsumo associados.

5.2 - Selecionar estudos, essencialmente, de natureza epidemiológica, que possam auxiliar na compreensão e caracterização da relação entre o acontecimento e o uso de BZDs.

5.3 - Analisar a evolução do AIML 4, atos de suicídio e o consumo de BZDs; caracterização da associação e aspetos relevantes.

6 - Analisar e comparar os dois AIMLs (AIML1 e AIML4), que apresentam dois sub acontecimentos associados cada; AIML1 (acidentes rodoviários com vítimas fatais e acidentes rodoviários com vítimas não fatais e o AIML4 (suicídio e tentativa de suicídio); eventos com implicação do fator morte.

6.1 - Analisar aspetos gerais e transversais, associados aos quatro AIMLs e consumo de BZDs.

III. MATERIAL E MÉTODOS

Recolha de dados: Para a recolha de dados, foi utilizada a base de dados *MEDLINE* do *National Center for Biotechnology* dos EUA, com interface de pesquisa Pubmed (<http://www.pubmed.gov>), pesquisa avançada.

Delimitação da área: Neste trabalho, pesquisaram-se todos os artigos publicados em revistas nacionais ou estrangeiras, entre 1990 e 2013 (até Abril inclusive), para cada AIML, em línguas: portuguesa, inglesa, francesa, italiana ou espanhola.

Estratégias de pesquisa e seleção de artigos: Os termos de pesquisa utilizados foram específicos para cada um dos quatro AIMLs. Assim, para o AIML1-((*crash OR accident*) AND *traffic and benzodiazepines*); AIML2-(*work accidents AND benzodiazepines*); AIML3-(*drugs facilitated crimes AND benzodiazepines*); AIML4-((*suicide OR suicide attempts*) AND *benzodiazepines*).

Para cada AIML, foi selecionado determinado número de artigos (que serão referidos como artigos interessantes), que se centram na relação das palavras de pesquisa, sendo eliminados, os que excediam o âmbito da mesma. Foram, posteriormente, categorizados em quatro tipos de artigos: artigos epidemiológicos de natureza prevalente (que sugerem a prevalência de BZDs em amostras biológicas, nos vários tipos de acidentes/atos implicados em cada AIML); artigos epidemiológicos de natureza relacional (que sugerem o estabelecimento de uma relação (de risco) associada ao consumo de BZDs, implícito a cada AIML); artigos de natureza experimental (que permitem a análise de variáveis, funções e/ou capacidades de ordem cognitiva/fisiológica, potencialmente implicadas nos AIMLs, que podem estar comprometidas pelo uso de BZDs) e artigos denominados de relevantes (que não pertencendo a nenhuma categoria anteriormente referenciada, são artigos que se mostraram úteis, no enquadramento geral da associação (podendo incluir artigos de revisão, artigos de relatos individuais de casos, artigos com amostras estatisticamente pouco significativas, métodos de detecção e análise inovadores e/ou complementares).

Os artigos epidemiológicos relacionais e artigos experimentais são, por questões de ordem prática e devido à sua natureza descritiva, agrupados conjuntamente, na apresentação dos resultados.

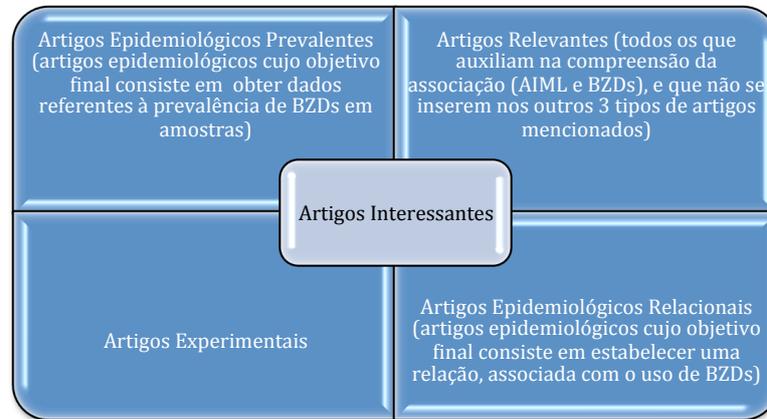


Figura III-1 - Caracterização dos artigos analisados.

Indicadores Analisados: De modo a cumprir o objetivo deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, para o qual foram considerados os critérios de escolha dos artigos acima referidos, que permitissem responder aos objetivos específicos definidos. Como tal, identificou-se, na literatura, as referências bibliográficas relativas aos quatro acontecimentos com implicações médico-legais e uso BZDs, para uma posterior quantificação e caracterização.

A quantificação foi realizada, analisando o número de citações referentes a cada AIML e respetiva percentagem, calculando para isso; o Índice de Citação Específico para cada AIML (ICEAIML), através da razão entre o número de artigos interessantes, para cada intervalo de tempo analisado: (2010-2013); (2005-2009); (2000-2004); (1995-1999); (1990-1994) e o número total de artigos analisados para esse AIML (o qual permite, analisar a evolução de artigos de interesse ao longo do tempo, para cada AIML); e o Índice de Citação Geral (ICGAIML) calculado através da razão entre o número de artigos interessantes para cada AIML, num determinado intervalo de tempo e o número total de artigos interessantes para os quatro AIML, no mesmo intervalo de tempo (permite determinar a percentagem relativa de determinado AIML, para cada intervalo de tempo em estudo, analisando a prevalência de cada AIML, para um determinado intervalo de tempo).

Para o AIML1, foi ainda comparada a prevalência de BZDs (em percentagem), associadas a vítimas (condutores ou participantes ativos), resultantes de acidentes rodoviários fatais e não fatais. E para o AIML4, também se procedeu à comparação da percentagem associada de BZDs, em atos de suicídio consumado e tentativa de suicídio. Tendo sido aplicado, nestes casos, o Teste de Qui-quadrado no estudo da significância estatística, em correlação entre duas variáveis categóricas, utilizando o programa IBM SPSS Statistics® v. 21.

Para a caracterização dos vários acontecimentos e sempre que o número e tipo de referências bibliográficas o permitisse, foram selecionados e analisados artigos de natureza experimental, artigos epidemiológicos de natureza relacional e artigos relevantes, que auxiliassem na compreensão do AIML, em contexto de associação às BZDs.

IV. RESULTADOS

Após a realização da pesquisa bibliográfica, foram encontrados 311 artigos, escritos maioritariamente em língua inglesa, dos quais 98 (32%) se referem ao AIML1 (acidentes rodoviários), 16 (5%) ao AIML2 (acidentes de trabalho), 40 (13%) ao AIML3 (atos de crime) e 157 (50%) ao AIML4 (atos de suicídio).

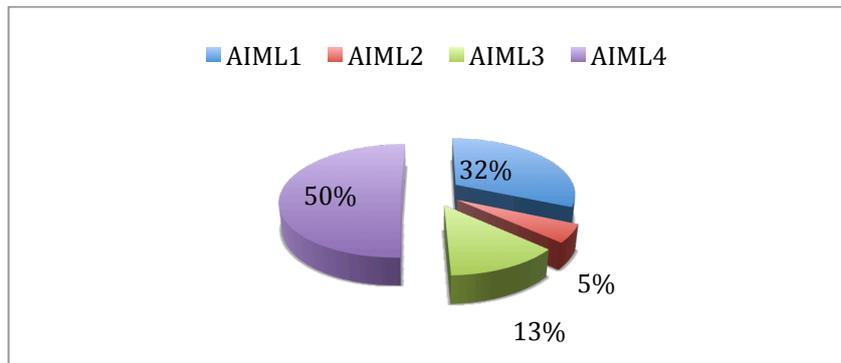


Figura IV-1 - Percentagem de artigos selecionados para cada AIML.

A pesquisa foi realizada, obedecendo aos critérios descritos e para o período de tempo total de 1990 a Abril de 2013. Este foi subdividido, em 5 intervalos de tempo ininterruptos; 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 e 2010-2013.

Quadro IV-1 - Número de artigos interessantes para cada AIML ao longo dos vários intervalos de tempo do estudo.

Intervalo de Tempo	AIML1	AIML2	AIML3	AIML4	Total
1990-1994	14	0	0	42	56
1995-1999	17	3	1	28	49
2000-2004	16	3	12	32	63
2005-2009	34	5	17	38	94
2010-2013	17	5	10	17	49
Total	98	16	40	157	311

Procedeu-se, à divisão do número de artigos, consoante o AIML analisado e para determinado intervalo do tempo de estudo.

Verifica-se, que o intervalo de tempo com maior número de citações, corresponde ao período de 2005 a 2009, com 94 referências do número total. E o menor número, verifica-se nos períodos de 1995 a 1999 e de 2010 a 2013, com 49 referências cada. Este último, é no entanto, um intervalo de menor duração, comparativamente aos outros intervalos do estudo, que perfazem 5 anos.

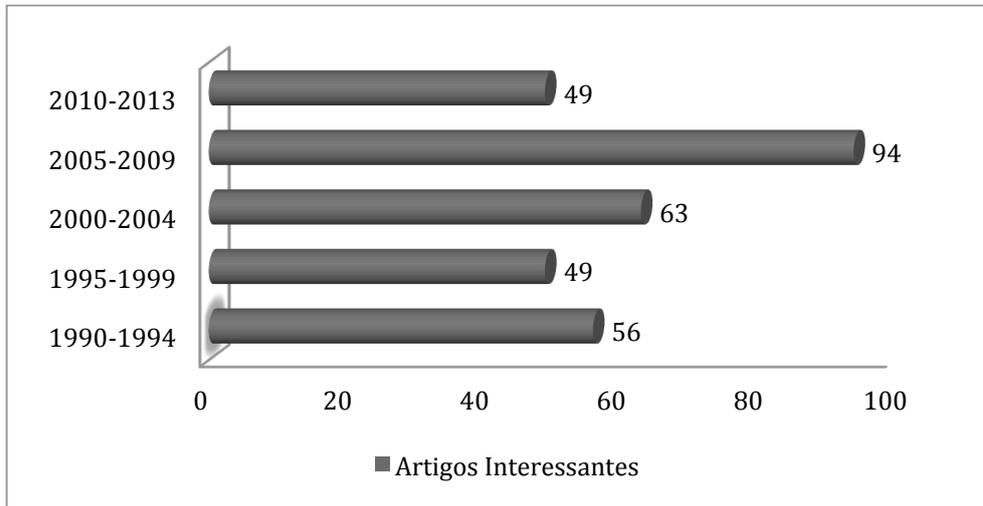


Figura IV-2 - Número de artigos interessantes para cada intervalo de tempo do estudo.

O intervalo de 1990-1994, tem um total de 56 referências, maioritariamente (75%) referentes ao AIML4 (atos de suicídio). As restantes 25% de citações, são referentes ao AIML1 (acidentes rodoviários). O AIML2 (acidentes de trabalho) e AIML3 (atos de crime), não apresentam qualquer citação para este intervalo.

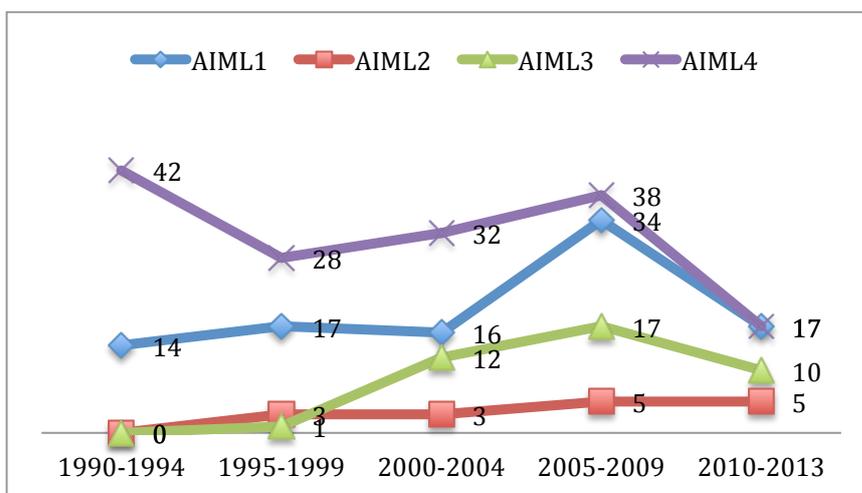


Figura IV-3 – Evolução do número de artigos considerados interessantes para cada AIML, ao longo dos intervalos de tempo do estudo.

Verifica-se, claramente, que os dois acontecimentos com maior número de citações, ao longo do tempo, são o AIML4 e o AIML1. No entanto, estes dois acontecimentos apresentam variações no número de citações, durante o período temporal do estudo.

O AIML2 e o AIML3, apresentam sempre, até 2009, um número crescente de citações, que os referenciam.

i. Evolução Geral dos 4 AIML

Através dos ICGAIMLs (Índice de Citação Geral de Acontecimento com Implicações Médico-Legais) de cada acontecimento, é possível analisar mais detalhadamente, cada intervalo de tempo do estudo, comparando os 4 AIMLs, nesse intervalo.

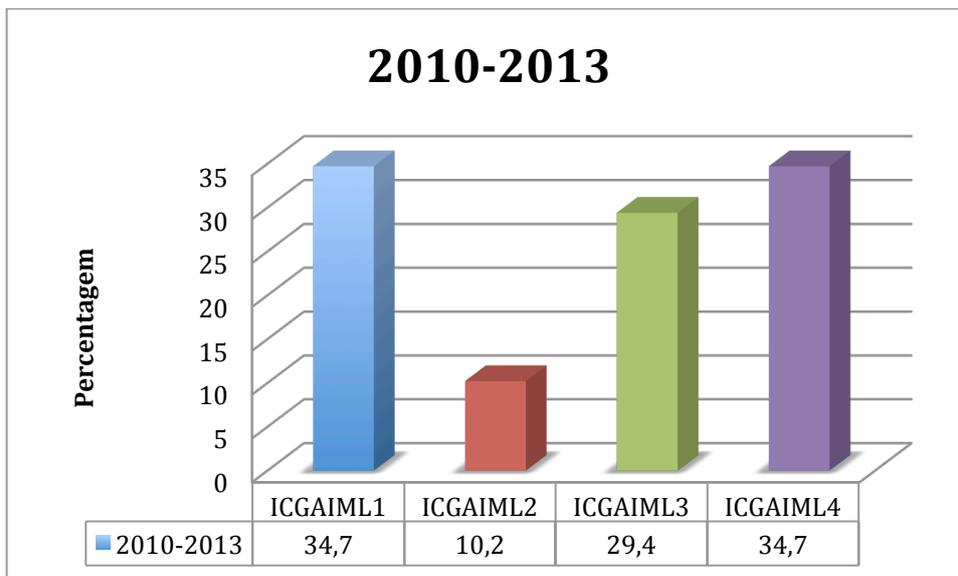


Figura IV-4 - Índice de Citação Geral dos 4 AIMLs (ICGAIML) , para o intervalo de 2010-2013.

O ICGAIML1 e o ICGAIML4 apresentam, para este intervalo de tempo (2010-2013), valores iguais (34,7%), verificando-se ser, os valores mais elevados. O ICGAIML2 apresenta o seu valor máximo, sendo o único intervalo de tempo, em que apresenta um valor de ICGAIML2, superior a 10%.

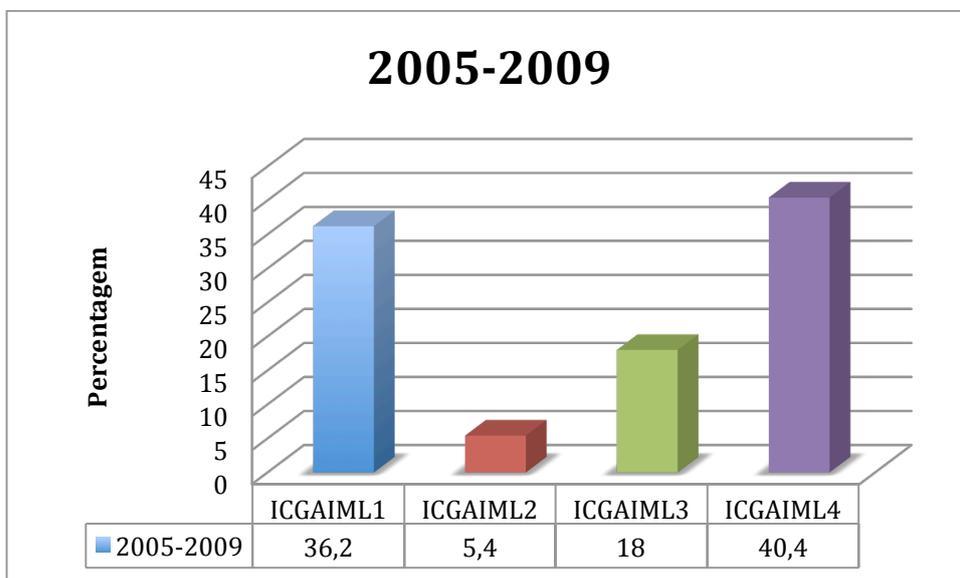


Figura IV-5 - Índice de Citação Geral dos 4 AIMLs (ICGAIML), para o intervalo de 2005-2009.

O ICGAIML1 apresenta o valor mais elevado (de ICGAIML1), neste intervalo. Sendo o menor valor verificado para o ICGAIML2, com 5,4%.

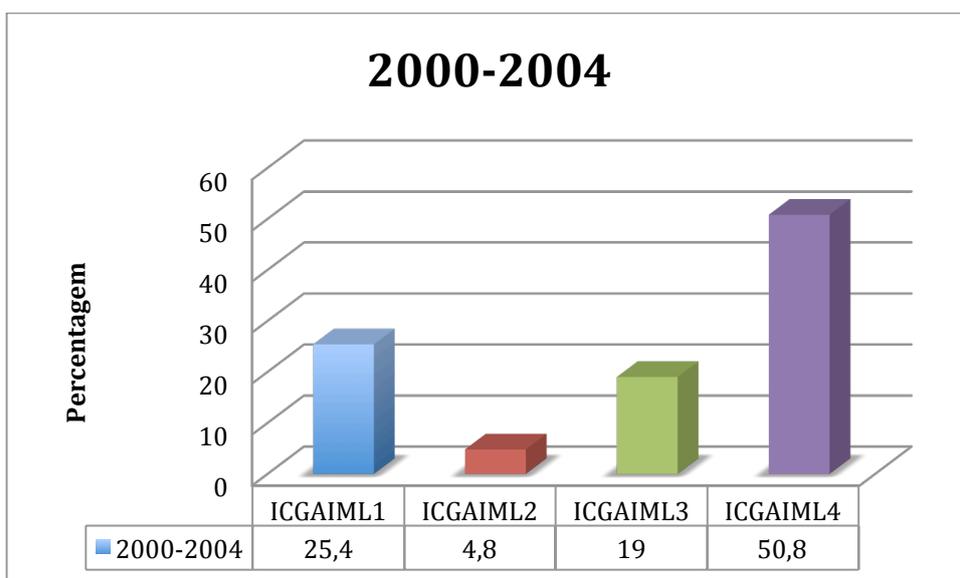


Figura IV-6 - Índice de Citação Geral dos 4 AIMLs (ICGAIML), para o intervalo de 2000 a 2004.

O ICGAIML4 é claramente superior, aos outros ICGAIMLs, para este intervalo de estudo, apresentando uma percentagem de 50,8.

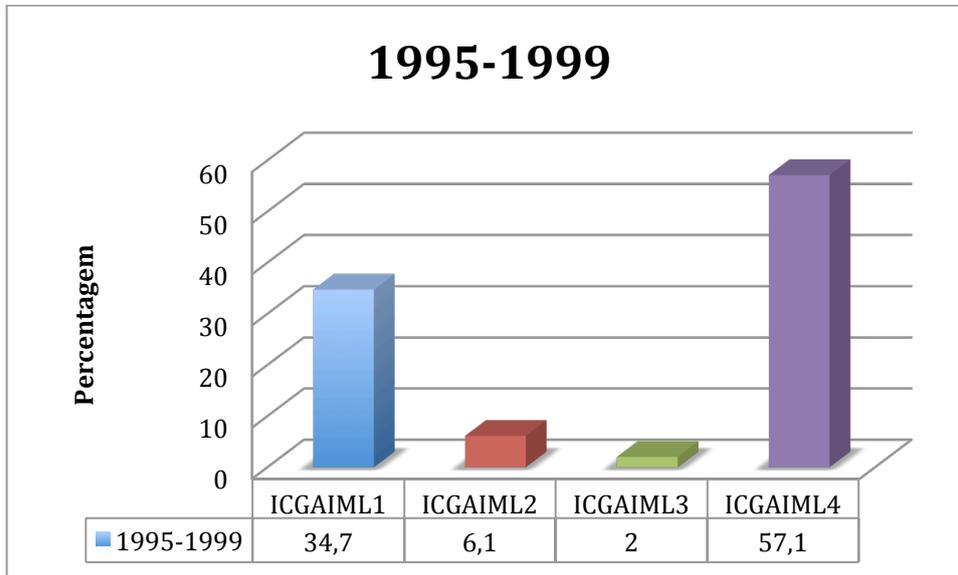


Figura IV-7 - Índice de Citação Geral dos 4 AIMLs (ICGAIML), para o intervalo de 1995-1999.

Os valores de ICGAIML, para o acontecimento 2 e 3, são quase residuais, sendo o AIML4, o que apresenta um valor de ICGAIML mais elevado (57,1%).

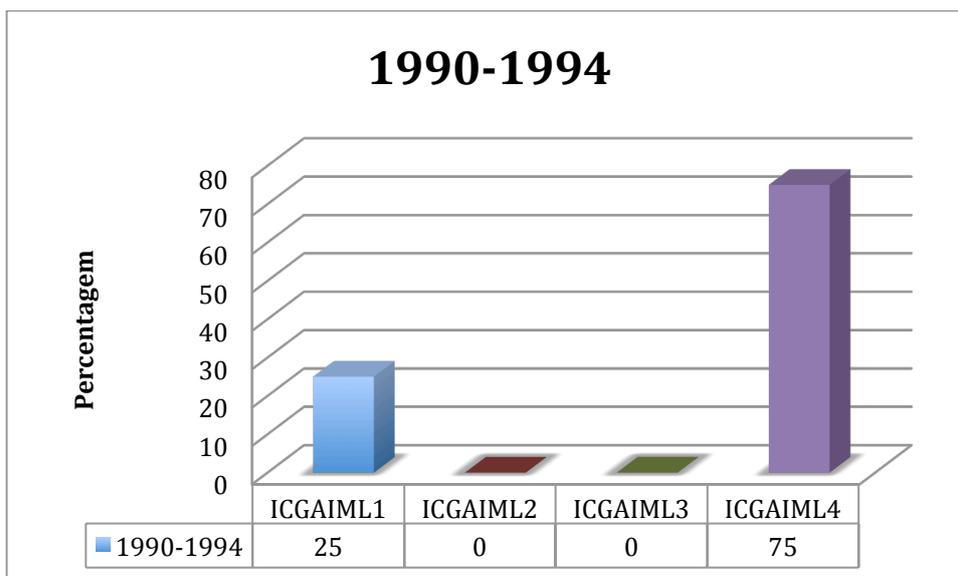


Figura VI-8 - Índice de Citação Geral para os 4 AIMLs (ICGAIML), para o intervalo de 1990-1994.

Para o primeiro intervalo de estudo (1990-1994), não há qualquer referência à associação entre BZDs e os AIML2 e AIML3, apresentando o AIML4, o ICGAIML mais elevado (75%), seguido do ICGAIML1, com um valor de 25%.

ii. Resultados Específicos para AIML1

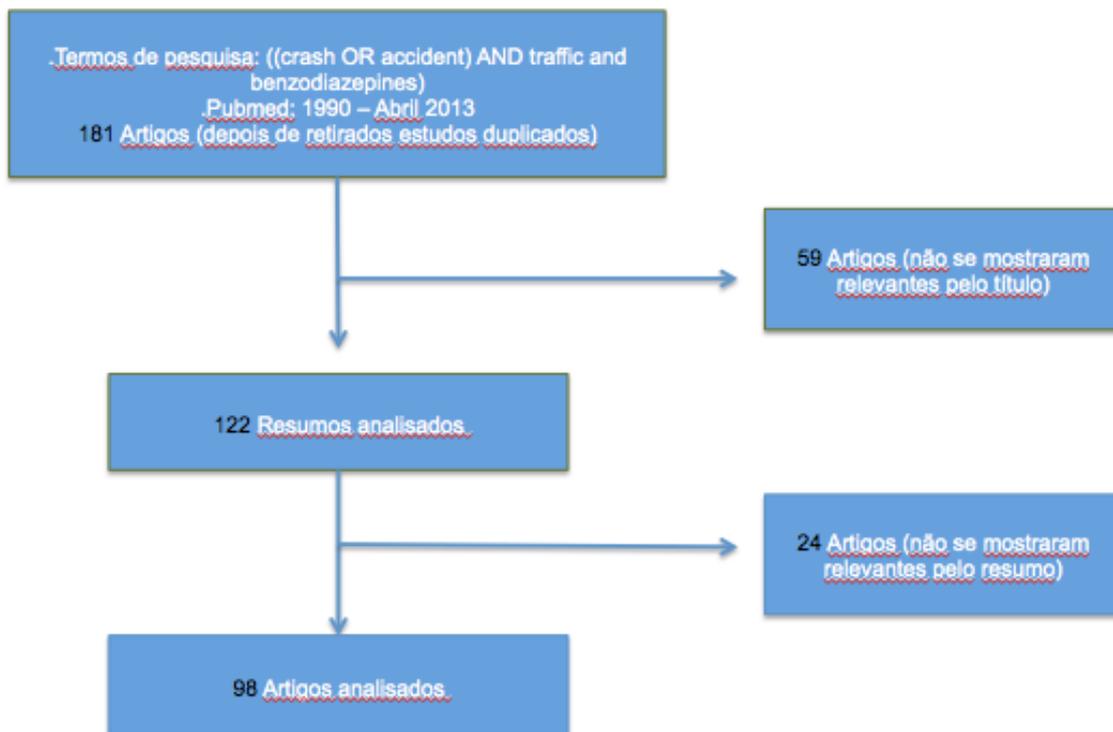


Figura IV-9 – Esquema representativo da pesquisa de referências bibliográficas, relativas ao AIML1.

Para o intervalo de tempo em análise, 1990-2013 e depois de se proceder à eliminação de referências, que excediam o âmbito da relação, foram selecionados noventa e oito artigos, denominados de artigos interessantes. Tendo sido estes, criteriosamente analisados. Dos 98 artigos: 19 correspondem a artigos epidemiológicos de carácter prevalente, que se referem à prevalência em amostras biológicas de BZDs em indivíduos (condutores ou participantes ativos), após ARs fatais (8 artigos) e ARs não fatais (11 artigos); e 13 artigos de carácter epidemiológico relacional (que demonstraram relevância estatística; $p < 0,005$) onde se associa um possível risco de ocorrência de ARs,

ao consumo de BZDs. Cinco artigos de natureza experimental foram também selecionados, baseados essencialmente, em testes que avaliam capacidades de condução; em cenário real ou simulado, testes rodoviários que avaliam determinadas capacidades psicomotoras e cognitivas (implícitas ao ato de condução rodoviária), após doses únicas ou múltiplas de BZDs (incluindo seguimentos de doses terapêuticas).

Os restantes (61 artigos) mostraram-se relevantes, para análise em contexto geral, não sendo, contudo, alvo de análise específica e detalhada, (incluindo-se nestes, artigos de revisão, métodos de análise e deteção de BZDs no sangue e urina e cabelo, limites e aplicabilidade; artigos que direcionam no sentido de criação de medidas e implementação de regras e limites de tolerância, remetendo para diretivas e boas práticas a aplicar ao nível da condução e sua legislação).

Foram excluídos artigos limitados, apenas, ao álcool e drogas ilícitas.

As fontes de dados sobre ARs utilizadas, nos artigos selecionados de natureza epidemiológica, foram essencialmente: hospitalares (condutores e/ou participantes ativos no acidente, admitidos em urgência hospitalar após AR; acidentes fatais e não fatais e análise de substâncias), institutos forenses e médico-legais (análises toxicológicas, autópsias; ferimentos fatais após AR), dados policiais (número de AR, mortes e ferimentos). Pontualmente, dados de outras instituições públicas ou privadas: departamentos governamentais e agências especializadas na recolha de dados para planificação e desenvolvimento nacionais, instituições de investigação e organizações não governamentais (*World Health Organization, 2004, World Report on Road Traffic Injury Prevention, Geneva*).

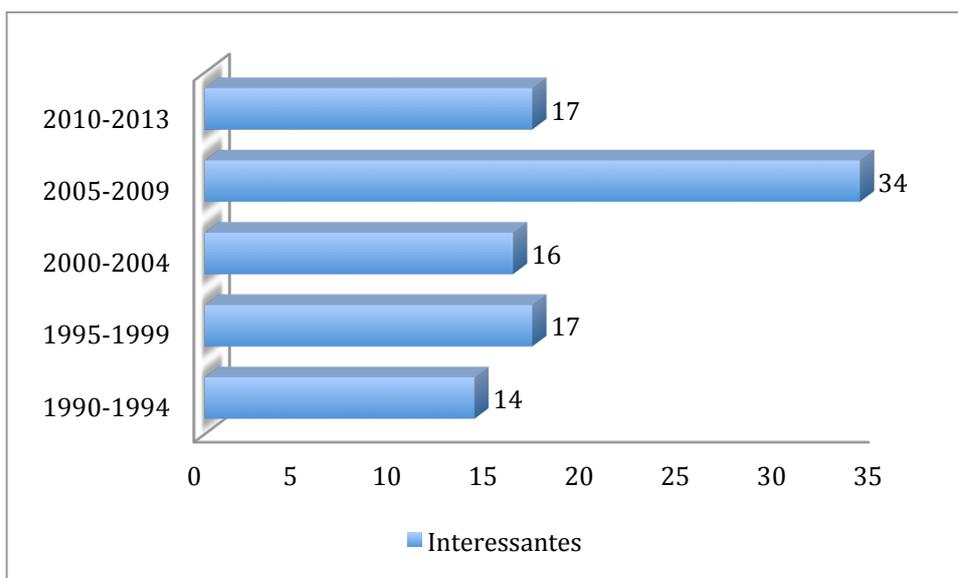


Figura IV-10 - Número total de artigos considerados interessantes para o AIML1, nos intervalos de tempo considerados.

É no período de 2005-2009, que o AIML1 apresenta o maior número de citações, sendo o menor número verificado no primeiro período do estudo, 1990-1994, com 14 citações apenas.

Quadro IV-2 - Artigos epidemiológicos prevalentes (envolvendo vítimas de ARs fatais e ARs não fatais).

Vítimas Fatais de AR	Publicação (Ano)	País	Estudo	População analisada	N Total	N BZDs
Legrand SA et al. (43)	2013	Bélgica	Retrospectivo	Registos forenses - Condutores	1118	93
Mravcik V et al. (48)	2007	República Checa	Retrospectivo	Registos forenses - Participantes ativos	1213	44
Schwilke EW et al. (109)	2006	USA	Retrospectivo	Registos forenses - Condutores	370	19
Cheng JY et al. (110)	2005	China	Retrospectivo	"Single- Vehicle Crashes" - Condutores	91	16
Drummer OH et al. (111)	2003	Austrália	Retrospectivo	Registos forenses - Condutores	3398	140
Carmen M et al. (112)	2002	Espanha	Retrospectivo	Registos forenses - Condutores	5745	195
Seymour A et al. (113)	1999	Escócia	Retrospectivo	Registos forenses - Condutores	151	24
Deveaux M et al. (114)	1990	França	Retrospectivo	Registos forenses - Participantes ativos	132	47
TOTAL					12218	578
Vítimas Não Fatais de AR	Publicação (Ano)	País	Estudo	População analisada	N Total	N BZDs
Legrand SA et al. (115)	2012	Bélgica	Comparativo	Registo de Urgência Hospitalar (UH) - Condutores	535	25
Drummer OH et al. (116)	2011	Austrália	Retrospectivo	Registo UH - Condutores	1714	153
Ricci G et al. (47)	2008	Itália	Retrospectivo	Registos UH – Participantes ativos	100	42
Siliquini R et al. (46)	2007	Itália	Retrospectivo	Registos de UH – Participantes ativos	120	9
Ch'ng CW et al. (117)	2007	Austrália	Retrospectivo	Registos UH – Participantes ativos	436	68
Giovanardi D et al. (118)	2005	Itália	Retrospectivo	Registos UH - Condutores	115	11
Mura P et al. (119)	2003	França	Comparativo	Registos de UH - Condutores	900	84
Longo MC et al. (120)	2000	Austrália	Retrospectivo	Registos de UH - Condutores	2500	46
Lillsunde P et al. (121)	1996	Finlândia	Retrospectivo	Amostras laboratoriais - Condutores	332	76
Stoduto G et al. (122)	1993	Canadá	Retrospectivo	Registo UH - Condutores	854	106
Christensen LQ et al. (123)	1990	Dinamarca	Retrospectivo	Registos Médico-Legais - Condutores	180	77
TOTAL					7786	697

N total: número de indivíduos do estudo;

N BZDs: número de indivíduos com deteção de BZDs positiva;

UH: urgência hospitalar;

AR: acidente rodoviário

Artigos epidemiológicos de natureza prevalente, foram analisados e determinado o número de casos, em que se detetou BZDs, relativamente à amostra total de indivíduos (análises biológicas) de cada estudo. Os artigos foram divididos em acidentes rodoviários fatais (com vítimas mortais) e acidentes rodoviários não fatais (sem vítimas mortais), para

posterior comparação da percentagem de BZDs, associada a cada grupo. As amostras correspondem a condutores ou participantes ativos, no acidente rodoviário.

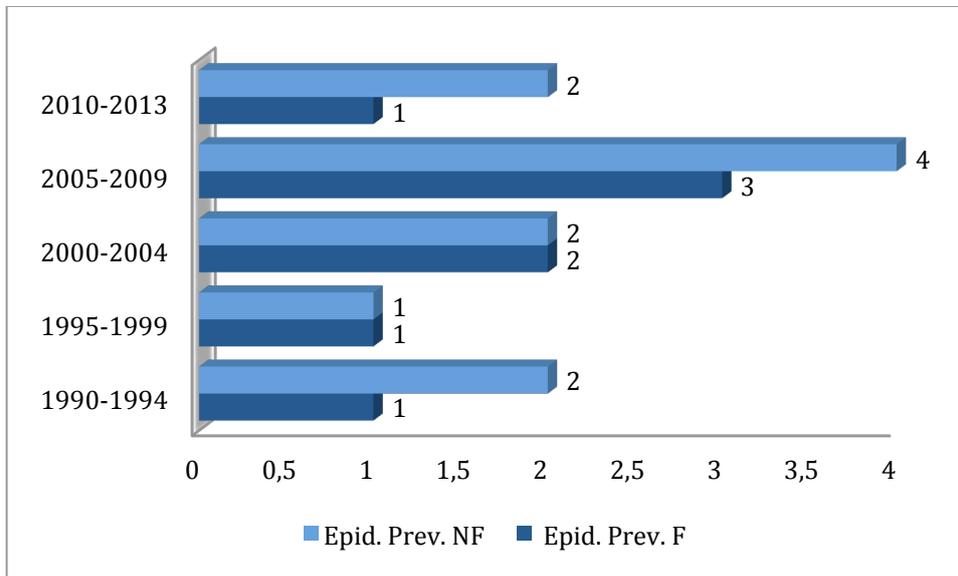


Figura IV-11 - Número de artigos de carácter epidemiológico prevalente, envolvendo ARs Fatais (F) e ARs não fatais (NF), nos intervalos de tempo considerados.

Epid. Prev. NF: artigos epidemiológicos de natureza prevalente envolvendo vítimas não fatais;

Epid.Prev.F: artigos epidemiológicos prevalentes envolvendo vítimas fatais.

O número de artigos epidemiológicos prevalentes, referentes ao AIML1 e que envolvem vítimas não fatais, é superior para qualquer intervalo do estudo, à exceção do intervalo de 1995-1999 e 2000-2004, em que apresentam o mesmo número de referências.

Quadro IV-3 - Estudo comparativo entre ARs Fatais e Não Fatais na presença de BZDs, no organismo do indivíduo sinistrado.

		BZD		Total	p*
		Sem BZD	Com BZD		
Fatais	Não Fatais	6579	672	7251	< 0,001
	Fatais	11640	578	12218	
Total		18219	1250	19469	

* Teste Qui-quadrado

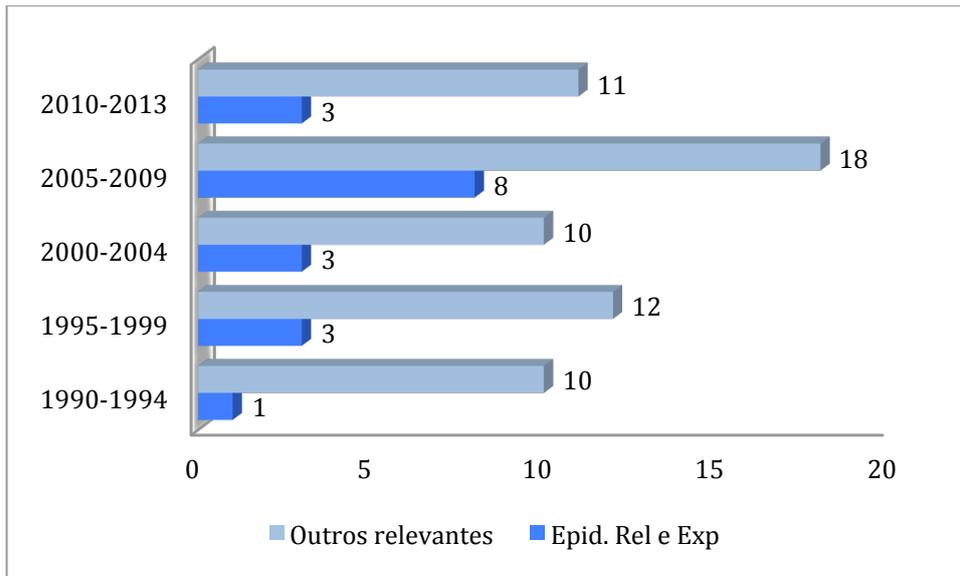


Figura IV-12 - Número de artigos de natureza epidemiológica relacional e experimental e artigos relevantes, nos intervalos de tempo considerados, para o AIML1.

Epid Rel e Exp: artigos epidemiológicos relacionais e artigos experimentais

O período de 2005 a 2009 apresenta o maior número de citações, quer para citações epidemiológicas relacionais e experimentais, quer para outras citações denominadas de relevantes.

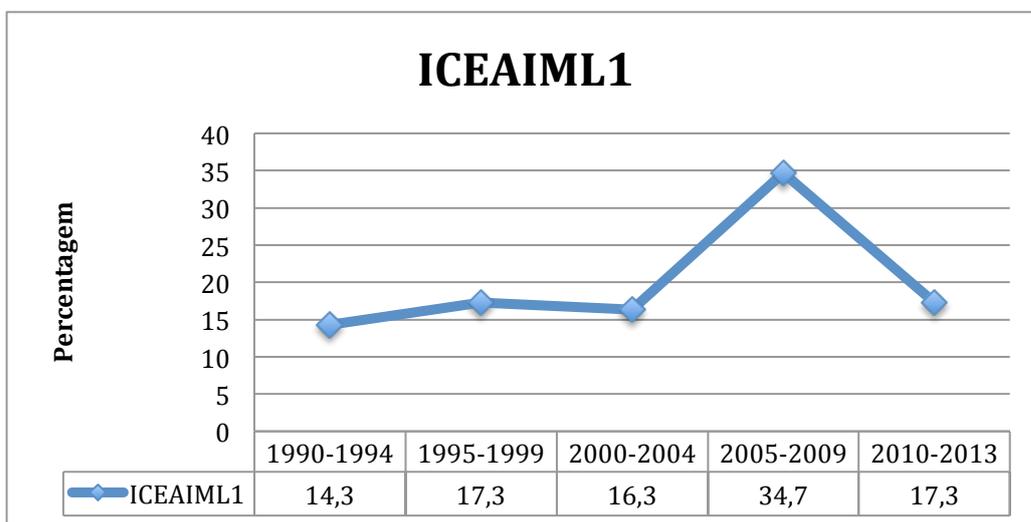


Figura IV-13 - Evolução do Índice de Citação Específico para o AIML1 (ICEAIML1).

A variação do ICEAIML1 apresenta um valor máximo para o período de 2005 a 2009 e um mínimo de 14,3% para o primeiro intervalo do estudo (1990-1994), denotando valores de ICEAIML1, relativamente similares, para os restantes intervalos.

Quadro IV-4 - Artigos epidemiológicos de natureza relacional e risco associado.

Artigos AIML1	Ano	Estudo	País	Risco avaliado	Fármaco	Relação
Hou CC et al. (124)	2012	Prospetivo observacional (caso-controle)	Taiwan	AR que requer hospitalização	BZD Alcool BZD+ Alcool	+ (OR=3,41) + (OR=3,5) + (OR=5,12)
Meuleners LB et al. (125)	2011	Retrospectivo populacional (>60 anos de idade)	Austrália	AR	BZD (em prescrição) Antidepressivo Analgésico Opióide	+ (OR=6,2) + (OR=2,7) + (OR=1,8)
				Hospitalização (após AR)	BZD (em prescrição) Antidepressivo Analgésico Opióide	+ (OR=5,3) + (OR=1,5) + (OR=1,5)
Orrillo L et al. (126)	2011	Retrospectivo populacional	França	AR	BZD (hipnóticas)	+ (OR=1,38)
Gibson JE et al. (127)	2009	Crossover e análise de casos	Inglaterra	AR nas primeiras 4 semanas de tratamento	BZD	+ (OR=1,94)
Dubois S et al. (128)	2008	Caso-controle	Canadá	Ação de condução insegura	BZD de curta duração de ação BZD de duração intermédia BZD de ação longa	- + (OR=1,58) + (OR=1,62)
				Responsabilidade no AR	BZD de curta duração de ação BZD de duração intermédia BZD de ação longa	- - -
Gustavsen I et al. (129)	2008	Prospetivo	Noruega	AR	Flunitrazepam Nitrazepam	+ (OR=4,0) + (OR=2,7)
Smink BE et al. (130)	2005	Retrospectivo populacional	Holanda	Severidade do AR	BZD Cocaina Canabinóides Anfetaminas	- (OR=0,3) - (OR=0,4) - (OR=0,7) - (OR=0,3)
Movig KL et al. (131)	2004	Prospetivo observacional (caso-controle)	Holanda	Trauma, após AR, que requer hospitalização	BZD (single use) Alcool	+ (OR=5,1) + (OR=5,5)
Longo MC et al. (120)	2000	Retrospectivo	Austrália	Culpabilidade no AR	BZD (terapêuticas ou elevadas) BZD + Alcool Alcool BZD + THC THC	+ + + + -
Borbone F et al. (132)	1998	Crossover e análise de série de casos	Inglaterra	AR	BZD de longa duração de ação (ansiolíticas)	+ (OR=1,62)
Hemmelgarn B et al. (133)	1997	Caso-controle com coorte (67-84 anos de idade)	Canadá	AR	BZD de longa duração (início do tratamento) BZD de longa duração (continuação do tratamento) BZD de curta duração (início do tratamento) BZD de curta duração (continuação do tratamento)	+ (OR=1,46) + (OR=1,26) - (OR= 1,04) - (OR=0,91)
Neutel CI et al. (134)	1995	Prospetivo	Canadá	AR com hospitalização após 1 semana da prescrição	BZD hipnótica (1ª prescrição) BZD ansiolítica (1ª prescrição)	+ (OR=13,5) + (OR=9,1)
				AR com hospitalização após 2 semanas da prescrição	BZD hipnótica (1ª prescrição) BZD ansiolítica (1ª prescrição)	+ (OR=6,5) + (OR=5,6)
				AR com hospitalização após 4 semanas da prescrição	BZD hipnótica (1ª prescrição) BZD ansiolítica (1ª prescrição)	+ (OR=3,9) + (OR=2,5)
Ray WA et al. (135)	1992	Estudo de coorte retrospectivo (>65 anos de idade)	EUA	AR	BZD	+ (OR=1,5)

N: tamanho da amostra, referente a cada estudo; **AR:** acidente rodoviário; **OR:** odds ratio

- Não se observou relação estatisticamente significativa; + Observou-se relação estatisticamente significativa

Quadro IV-5 - Artigos de natureza experimental e variáveis analisadas.

Artigos AIML1	Ano	Estudo	País	Fármaco	Capacidade ou Ação implicada	Relação
Meskali M et al. (136)	2009	Cross-over duplamente cego	França	Flunitrazepam	↑ Número de Colisões	+
Dos Santos FM et al. (137)	2009	Experimental, com voluntários saudáveis	Brasil	Clonazepam (dose única)	Comprometimento da Capacidade Psicomotora (1,5 a 4h após a toma)	+
Smink BE et al. (138)	2008	Avaliação retrospectiva de registos de casos	Holanda	≠s [BZDs]	Comportamento Marcha Tamanho pupilar Nistagmo Orientação Prova de Romberg	+ + - - - +
Leufkens TR et al. (139)	2007	Cross-over duplamente cego (controlado por placebo)	Holanda	Alprazolam LP / Alprazolam LI	↓ Capacidade de Condução (4 a 5 horas após a toma) ↑ Risco de acidente	+/ -/-
Berthelon C et al. (140)	2003	Experimental, com voluntários saudáveis	França	.Flunitrazepam (dose única noturna)	↓ Capacidade de antecipação da colisão (modificação no processamento de informação visual), na manhã seguinte	+

↑: aumento; ↓: diminuição;

≠s[BZDs]: diferentes concentrações de BZDs;

LP: libertação prolongada; LI: libertação imediata;

+ observou-se relação estatisticamente significativa; - não se observou relação estatisticamente significativa

Artigos de natureza epidemiológica relacional (Quadro IV-4) e artigos de natureza experimental (Quadro IV-5), foram analisados, na perspetiva de auxiliar na caracterização do ato de condução rodoviária, (implícito ao acidente rodoviário) e associação com o uso de BZDs.

iii. Resultados Específicos para AIML2

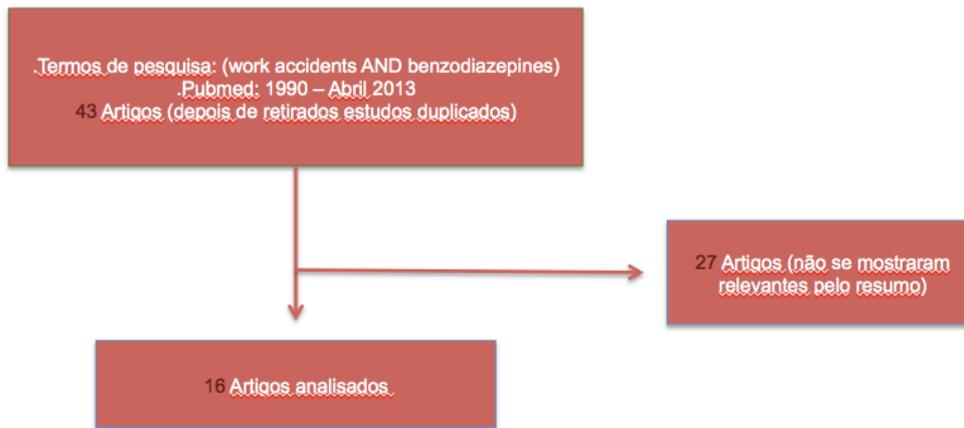


Figura IV-14 - Esquema representativo da pesquisa de referências bibliográficas relativas, ao AIML2.

Dos 43 artigos encontrados, com as palavras de pesquisa referidas e no intervalo de tempo em análise (1990-2013), 16 mostraram-se interessantes pelo resumo, sendo 3 de carácter epidemiológico prevalente (inespecíficos quanto ao tipo de acidente de trabalho, incluindo um estudo com motoristas profissionais), 2 de natureza epidemiológica relacional e experimental e 11 relevantes para o enquadramento do estudo.

Foram excluídos artigos com referência a acidentes ocupacionais e ambientais.

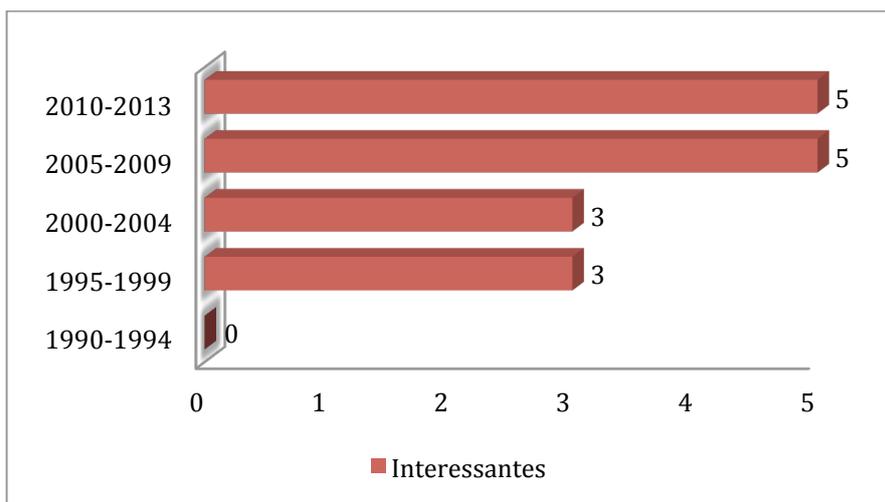


Figura IV-15 - Número total de artigos considerados interessantes para o AIML2, nos intervalos de tempo considerados.

É nos dois períodos de tempo mais recentes, que se verifica o maior número de citações referentes à associação entre o AIML2 e BZDs, apresentando, no entanto, valores relativamente baixos, comparativamente aos outros AIMLs.

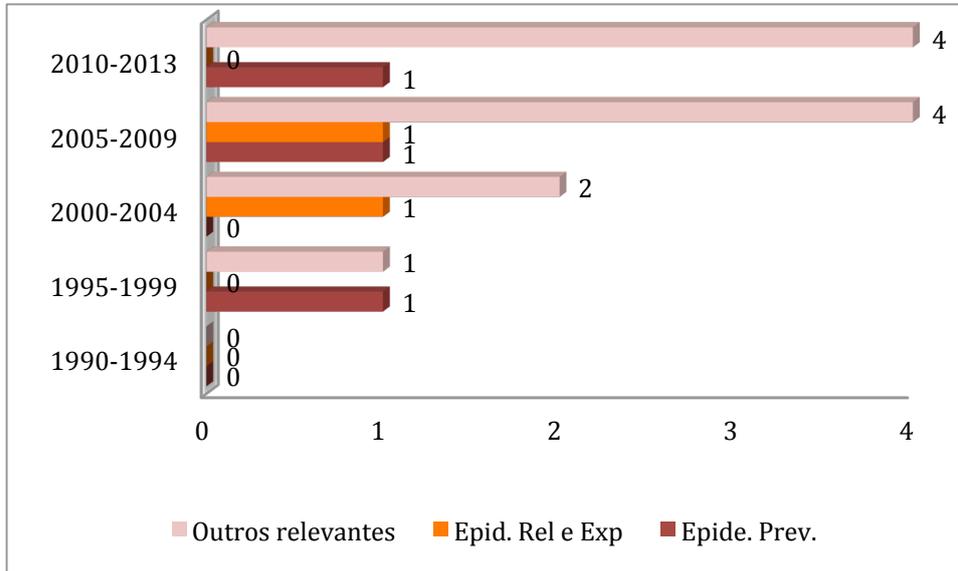


Figura IV-16 - Número de artigos; epidemiológicos (prevalentes e relacionais), de natureza experimental e artigos relevantes, nos intervalos de tempo considerados, para o AIML2.

Epid Rel e Exp: artigos epidemiológicos relacionais e artigos experimentais;

Epide. Prev.: artigos epidemiológicos prevalentes

O maior número de citações, verifica-se para artigos, que não referenciando de forma direta a associação, se tornam relevantes, no sentido da sua contextualização e caracterização.

Quadro IV-6 - Artigos epidemiológicos de natureza prevalente, para o AIML2.

AIML2- Artigos	Publicação (Ano)	País	População analisada	N	
				Total	BZDs
Rosso GL et al. (60)	2011	Itália	Condutores profissionais	198	1
Kurzthaler I et al. (16)	2005	Áustria	Trabalhadores acidentados admitidos em ambiente hospitalar	304	16
Trucco M et al. (61)	1998	Chile	Trabalhadores acidentados admitidos em urgência hospitalar (até 6 horas após o acidente)	248	32
TOTAL				750	49

N Total: número de indivíduos do estudo;

N BZDs: número de indivíduos com deteção de BZDs positiva

É escasso o número de artigos epidemiológicos de carácter prevalente, que se refere a amostras de trabalhadores acidentados, em contexto laboral e com deteção de BZDs (Quadro IV-6), mostrando-se pouco significativos, para serem corretamente interpretados com relevância estatística. O ICEAIML2 apresenta, sensivelmente, valores sempre crescentes, ao longo dos vários intervalos de tempo do estudo (Figura IV-17)

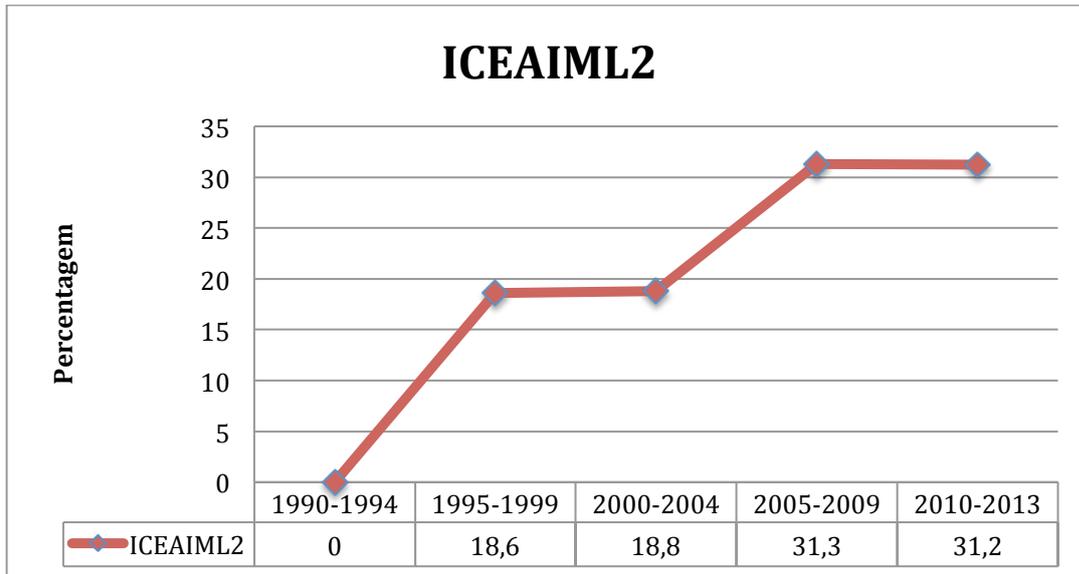


Figura IV-17 - Evolução do Índice de Citação Específico para o AIML2 (ICEAIML2).

O ICEAIML2 apresenta, sensivelmente, valores sempre crescentes, ao longo dos vários intervalos de tempo do estudo.

Quadro IV-7 - Artigos de natureza experimental e epidemiológica relacional; e variáveis analisadas.

Artigos AIML2	Ano	Estudo	País	Fármaco	Capacidade ,função ou risco implicado	Relação
Tiplady B et al.(64)	2003	Cross-over (controlado por placebo).	Inglaterra	Temazepam	Comprometimento da capacidade psicomotora	+
					↓Velocidade psicomotora	+
					Precisão	-
					Memória a longo-prazo	+
					↑Tamanho de letra manuscrita	-
					↓Processamento de informação	+
				>Propensão a erros	-	
Neutel Cl et al. (63)	1996	Prospetivo	Canadá	BZDs (tranquilizantes):	Quedas envolvendo hospitalização	
					.Diazepam	+ (OR=1,8)
					.Oxazepam	+ (OR=2,2)
					.lorazepam	+ (OR=2,0)
					BZDs (sedativas):	
					.Flurazepam	+ (OR=3,4)
					.Triazolam	+ (OR=2,7)

↑: aumento; ↓: diminuição; >: maior; OR: *odds ratio*

- Não se observou relação estatisticamente significativa; + Observou-se relação estatisticamente significativa

iv. Resultados Específicos para o AIML3

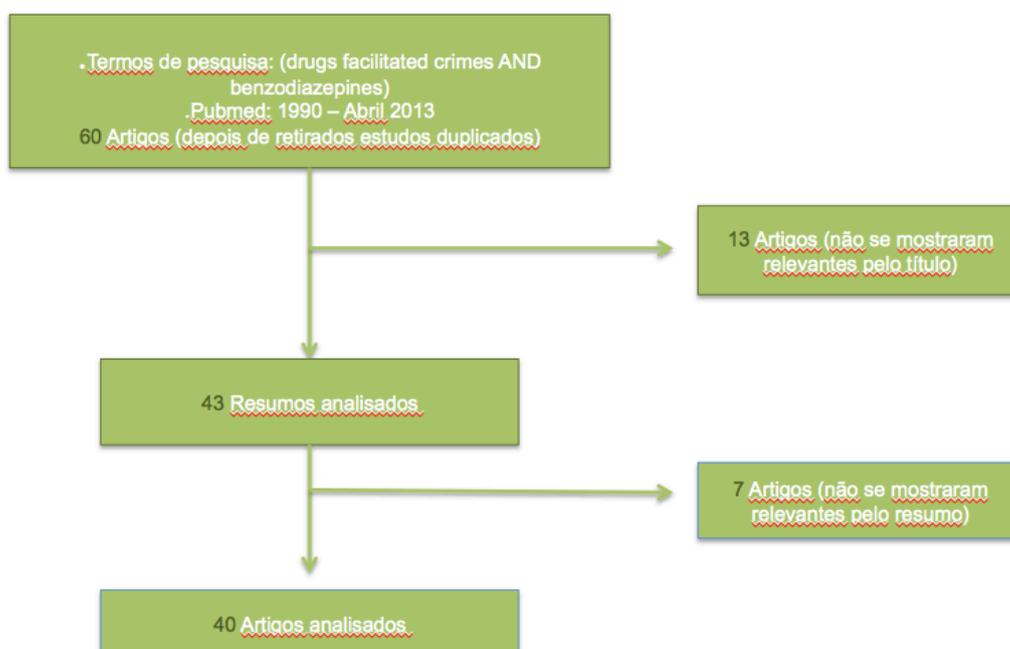


Figura IV-18 - Esquema representativo da pesquisa de referências bibliográficas, relativas ao AIML3.

Como já foi referido, na introdução, a análise deste acontecimento foi focada nos denominados DFC (*drugs facilitated crimes*), onde se englobam também os DFSA (*drugs facilitated sexual assault*), por se tornar, muitas vezes difícil a distinção entre atos de crime originados pela patologia de base ou sugeridos pelas BZDs.

Dos 60 artigos encontrados, foram selecionados 40, denominados de interessantes, após eliminação de referências, que excediam o âmbito da relação. Destes, 32 são, na sua maioria, referentes a relatos de casos isolados, com valor epidemiológico e estatístico questionável e artigos que fazem referência a métodos de análise e detecção (nomeadamente testes rápidos em amostras de cabelo e urina) e artigos de revisão. Tendo sido selecionados 7 artigos de carácter epidemiológico prevalente e 1 de natureza relacional. Nestes, foram excluídos artigos, onde poderia estar associada uma doença psiquiátrica de base (como doenças de carácter obsessivo-compulsivo, psicoses e demências).

Os artigos de carácter epidemiológico prevalente foram subdivididos em: DFC (*drugs facilitated crimes*) e DFSA (*drugs facilitated sexual assault*, ainda que estes se englobem nos DFC), consoante a natureza do crime envolvido (Figura IV-20).

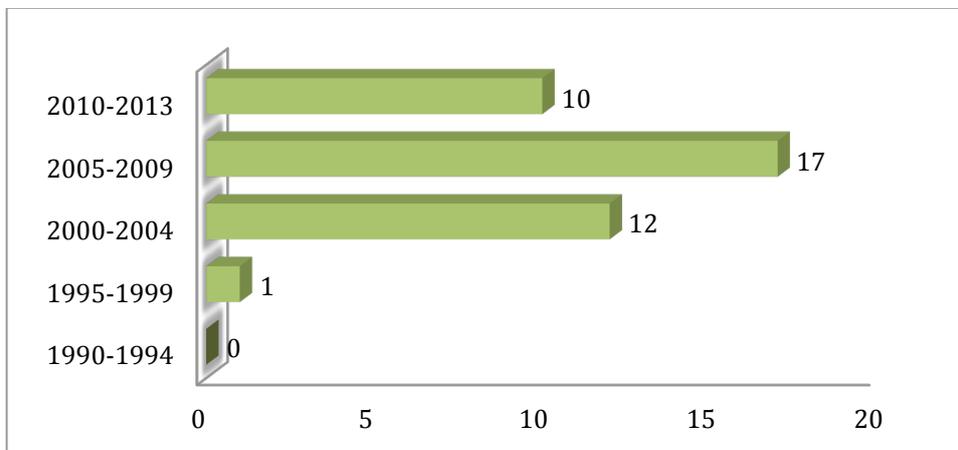


Figura IV-19 - Número total de artigos considerados interessantes para o AIML3, nos intervalos de tempo considerados.

O primeiro intervalo de tempo do estudo não apresenta qualquer citação. É no intervalo de 2005 a 2009, que o número de citações para este acontecimento é mais elevado (17 citações).

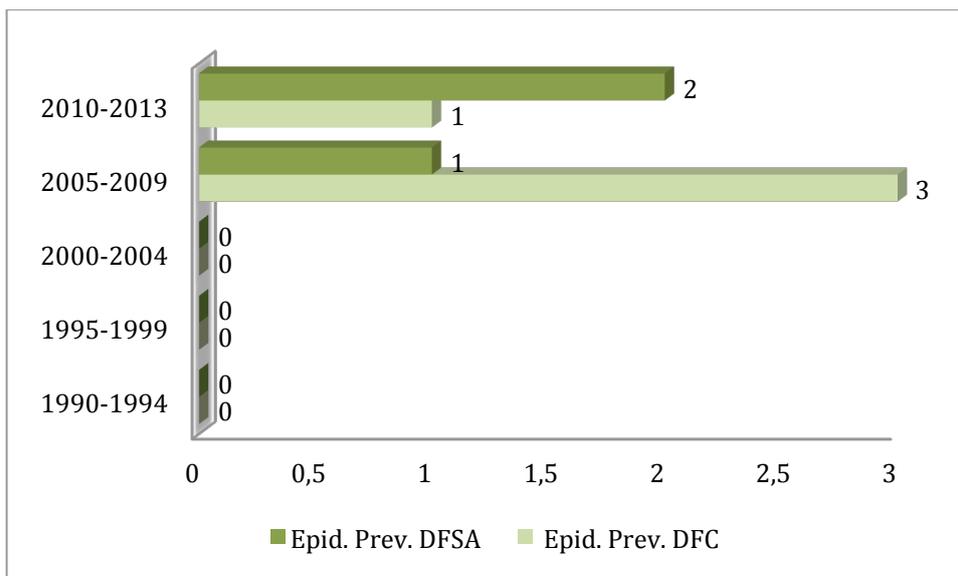


Figura IV-20 - Número de artigos epidemiológicos prevalentes quanto ao tipo de crime (DFC e DFSA), nos intervalos de tempo considerados.

Epid. Prev. DFSA: artigos epidemiológicos de prevalência referentes a DFSA;

Epid. Prev. DFC: artigos epidemiológicos de prevalência referentes a DFC.

Quadro IV-8 - Artigos epidemiológicos de carácter prevalente.

AIML3- Artigos	Publicação (Ano)	País	Tipo de Crime	N	
				Total	BZDs
Kim J et al. (36)	2012	Coreia	DFC (envolvendo uso ilegal de BZDs)	18	3
Birkler RI et al. (141)	2012	Dinamarca	DFSA (Ofensa sexual)	12	6
Bosman IJ et al. (79)	2011	Holanda	DFSA (Ofensa sexual)	134	14
Questel F et al. (142)	2009	França	DFC (Crime generalizado)	52	40
Cheze M et al. (84)	2005	França	Alegados DFC (ofensa sexual, agressão, roubo)	128	23
Majunder MM et al. (143)	2008	Bangladesh	DFC (crime praticado em turistas; envenenamento)	94	70
Hurley M et al. (80)	2006	Austrália	DFSA (Ofensa sexual)	76	4
TOTAL				514	160

N Total: número de indivíduos do estudo;

N BZDs: número de indivíduos com deteção de BZDs positiva

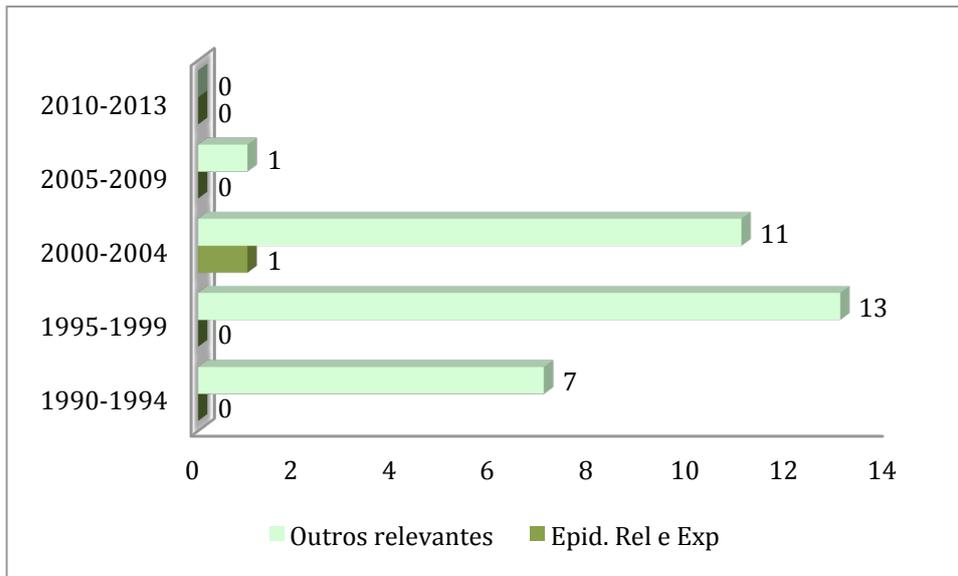


Figura IV-21 - Número de artigos de natureza epidemiológica relacional e experimental e artigos relevantes, nos intervalos de tempo considerados, para o AIML3.

Epid Rel e Exp: artigos epidemiológicos relacionais e artigos experimentais

A maioria dos artigos analisados, no âmbito deste AIML, consiste em artigos denominados de relevantes, que contextualizam e auxiliam o acontecimento; como métodos de deteção e análise de BZDs.

Estudos epidemiológicos de carácter prevalente, mostraram-se insuficientes e pouco significativos, para serem corretamente interpretados com relevância estatística.

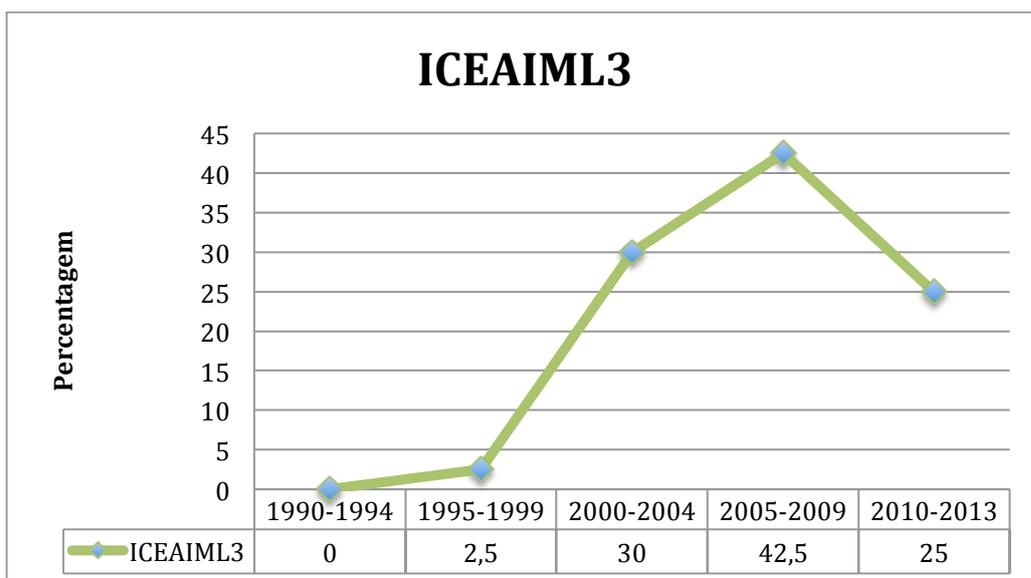


Figura IV-22 - Evolução do Índice de Citação Específico para o AIML3 (ICEAIML3) .

O AIML3 apresenta o seu valor máximo de ICEAIML, para o intervalo de 2005 a 2009 com 42,5%, não apresentando qualquer citação no intervalo inicial (1990-1994). Valores crescentes de ICEAIML3, são notórias para os vários intervalos, com exceção do último (2009-2013).

Quadro IV-9 - Artigo e variáveis analisadas, para o AIML3.

Artigo AIML3	Ano	Estudo	País	Fármaco	Capacidade, função ou risco implicado	Relação
Dowd SM et al. (82)	2002	Experimental, com voluntários saudáveis	EUA	.Flunitrazepam	.Memória	+(4h após a toma)
					.↓Concentração	+
					.↓Atenção	+(Até 6h após a toma)
					.Cálculo	+(4h após a toma)
					.↓Performance Psicomotora	+(2h após a toma)
					.Desinibição	+
				.Clonazepam	.Sonolência	+
					.Confusão	+
						+(até 6h após a toma)
						+
						+(até 6h após a toma)
						+

↓- diminuição;

- Não se observou relação estatisticamente significativa; + Observou-se relação estatisticamente significativa

v) Resultados Específicos para o AIML4

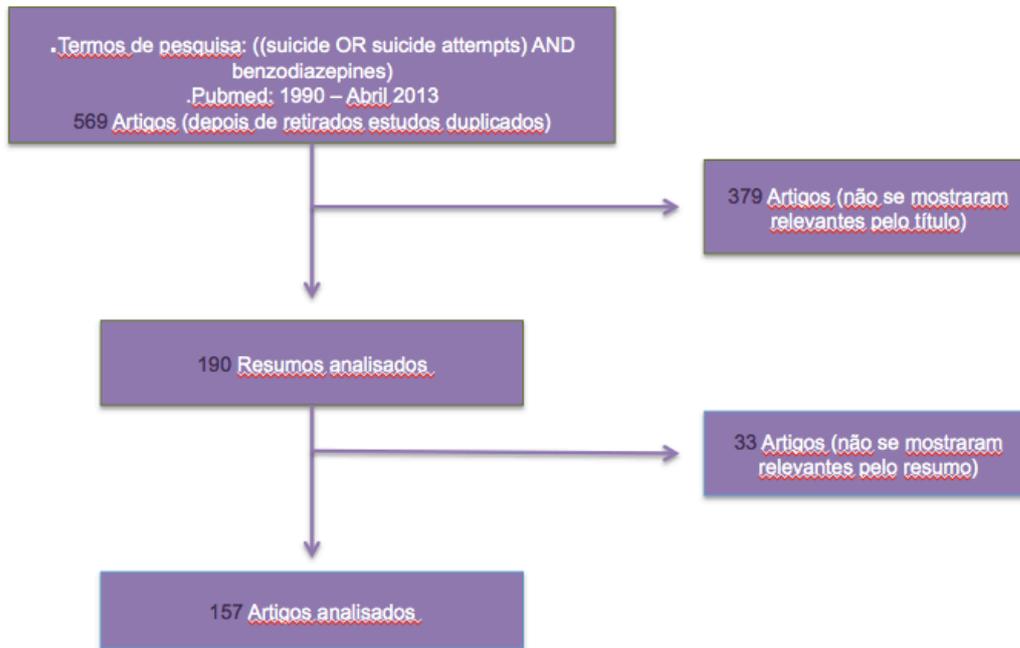


Figura IV-23 – Figura IV-14 - Esquema representativo da pesquisa de referências bibliográficas, relativas ao AIML4.

Dos 569 artigos encontrados com as palavras de pesquisa referidas e para o intervalo de tempo em análise (1990-2013), foram selecionados 157 artigos interessantes. Destes foram analisados, 27 artigos epidemiológicos de carácter marcadamente prevalente, incluindo suicídio consumado (7 artigos) e parasuicídio ou tentativa de suicídio (20 artigos) e 8 de natureza experimental e relacional. Os restantes 122, denominados de artigos relevantes, contextualizam e auxiliam no estudo do AIML4 (alargando, no entanto, o âmbito da associação, nomeadamente a patologias do foro mental, populações específicas, estudos com amostras estatisticamente pouco significativas, relatos de casos individuais e/ou atípicos, métodos de análise, entre outros).

Foram também incluídos, como tentativas de suicídio, artigos onde se demonstre uma clara “auto-intencionalidade” de uma intoxicação aguda ou envenenamento agudo.

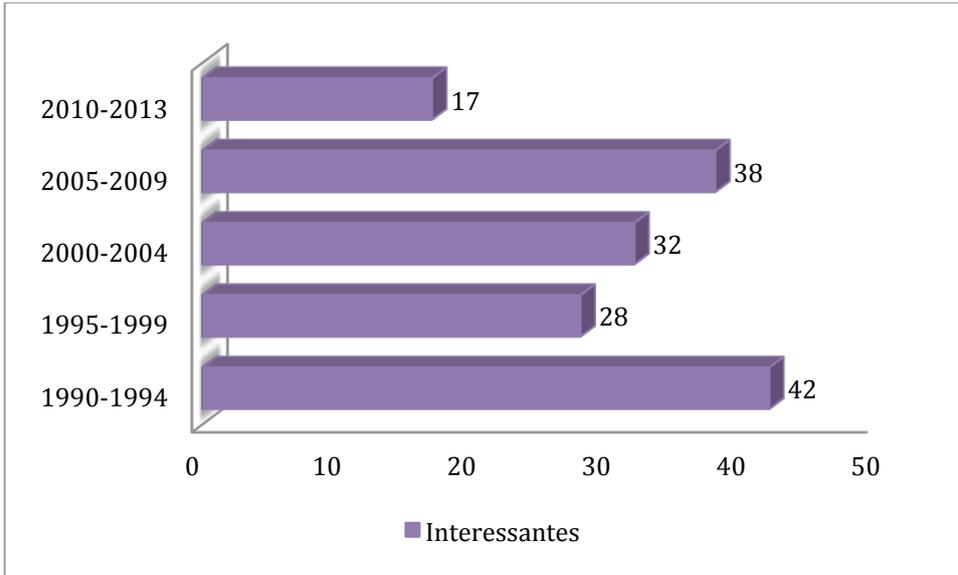


Figura IV-24 - Número total de artigos considerados interessantes para o AIML4, nos intervalos de tempo considerados.

É no primeiro intervalo de tempo do estudo, que o AIML4 apresenta o seu maior número de citações.

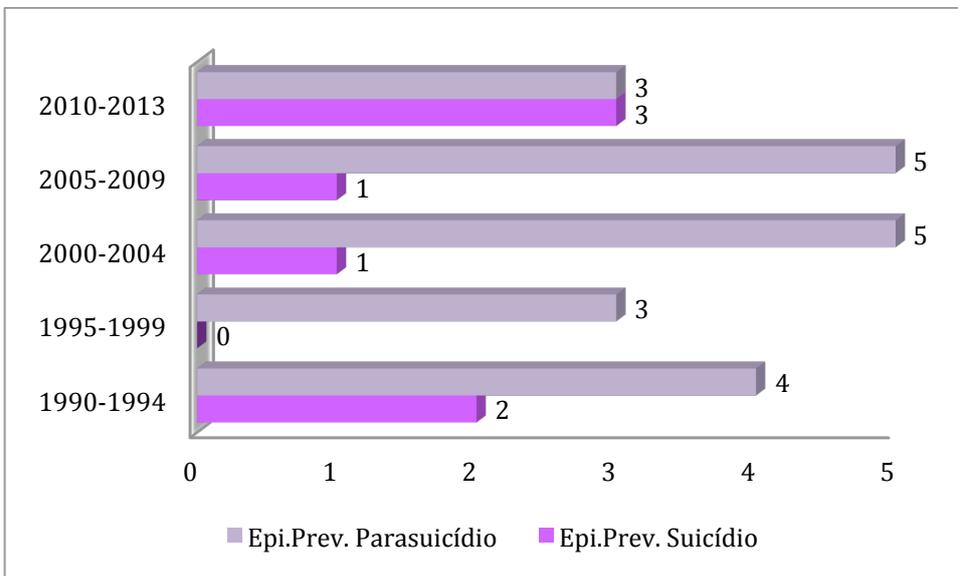


Figura IV-25 - Número de artigos de carácter epidemiológico prevalente, referente a Suicídio e Parasuicídio, nos intervalos de tempo considerados.

Epi.Prev.Parasuicídio: artigos epidemiológicos prevalentes referentes ao parasuicídio;

Epi.Prev.Suicídio: artigos epidemiológicos prevalentes referentes ao suicídio.

Para todos os intervalos de tempo do estudo, o número de artigos epidemiológicos prevalentes, referentes ao parasuicídio, é sempre superior, comparativamente ao número de artigos, referentes ao suicídio consumado, com exceção do último intervalo de 2010 a 2013, em que apresentam o mesmo número de referências.

Quadro IV-10 (continua na página seguinte) - Artigos epidemiológicos prevalentes (envolvendo vítimas de Suicídio e de Parasuicídio).

AIML4-Suicídio- Artigos	Publicação (Ano)	País	Estudo			N Total	N BZDs
Ahlm K et al. (144)	2013	Suécia	Retrospectivo (Registos autópsias)			1394	297
Tormey LP et al. (145)	2013	Irlanda	Retrospectivo (Registos laboratoriais)			132	34
Austin AE et al. (146)	2011	Austrália	Revisão indígena	Retrospectiva	(Comunidade)	28	3
Shields LB et al.(147)	2006	EUA	Retrospectivo (Registos autópsias)			2864	836
Carlsten A et al. (148)	2003	Suécia	Retrospectivo (Registos autópsias)			548	216
Mendelson WB et al. (149)	1993	EUA	Retrospectivo (Registos autópsias)			204	23
Pichot MH et al. (150)	1990	França	Retrospectivo (Registo autópsias)			92	50
TOTAL						5262	1459
AIML4-Parasuicídio	Publicação (Ano)	País	Estudo			N Total	N BZDs
Lund C et al. (151)	2012	Noruega	Observacional	multicêntrico	("cross-sectional")	420	63
Sorodoc V et al. (152)	2011	Roménia	Retrospectivo			792	108
Ahmadi A et al. (153)	2010	Irão	Retrospectivo			1748	511
Islambuchilar M et al. (154)	2009	Irão	Descritivo e Retrospectivo			1210	488
Tournier M et al. (155)	2009	França	Coorte			1974	1413
Caballero Vallés PJ et al. (156)	2008	Espanha	Retrospectivo			959	459
Khurram M et al. (157)	2008	Paquistão	Observacional			80	25
Hovda KE et al. (158)	2008	Noruega	Prospectivo multicêntrico			947	172
Staikwsky F at al. (159)	2004	França	Retrospectivo			830	456
Caballero PJ et al. (156)	2004	Espanha	Observacional			451	198
Baca-Garcia E et al. (160)	2002	Espanha	Retrospectivo			563	366
Borna P et al. (161)	2001	Suécia	Retrospectivo			85	13
Prakcin I et al. (162)	2001	Croácia	Retrospectivo			170	81
Caballero Vallés PJ et al. (156)	1999	Espanha	Observacional			509	239
Bajo Bajo A et al. (163)	1999	Espanha	Prospectivo			425	75
Khan MM et al. (164)	1998	Paquistão	Retrospectivo			329	276
Hall AK et al. (165)	1994	Nova Zelândia	Retrospectivo			622	112

Alsen M et al. (166)	1994	Suécia	Retrospectivo	280	143
Buchanan WJ (167)	1991	Nova Zelândia	Descritivo	531	122
Barraca de Ramos R et al. (168)	1991	Espanha	Observacional	176	97
TOTAL				13101	5417

N Total: número de indivíduos do estudo;

N BZDs: número de indivíduos com deteção de BZDs positiva

Os artigos epidemiológicos de natureza prevalente, foram subdivididos em artigos com referência a parasuicídio e suicídio, sendo analisados quantitativamente, à presença de BZDs, nas amostras em estudo, para posterior comparação das respetivas percentagens, nestes dois grupos que caracterizam o AIML4.

Quadro IV-11 - Estudo comparativo entre suicídio e tentativa de suicídio, na presença de BZDs, em indivíduos que cometeram estes atos.

Tipo		BZD		Total	p*
		SemBZD	ComBZD		
Parasuicídio		7684	5417	13101	<0,001
	Suicídio	3803	1459	5262	
Total		11487	6876	18363	

* Teste Qui-quadrado

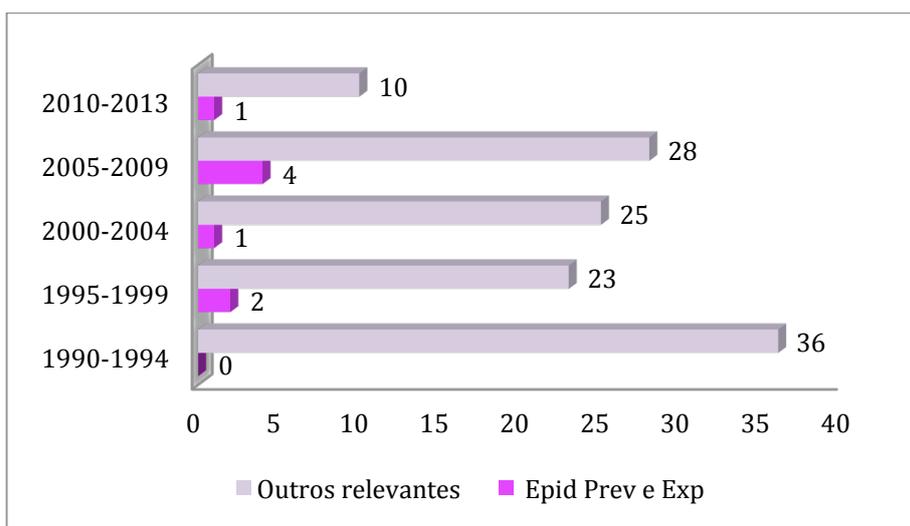


Figura IV-26 - Número de artigos de natureza epidemiológica relacional e experimental e artigos relevantes, nos intervalos de tempo considerados, para o AIML4.

Epid Rel e Exp: artigos epidemiológicos relacionais e artigos experimentais

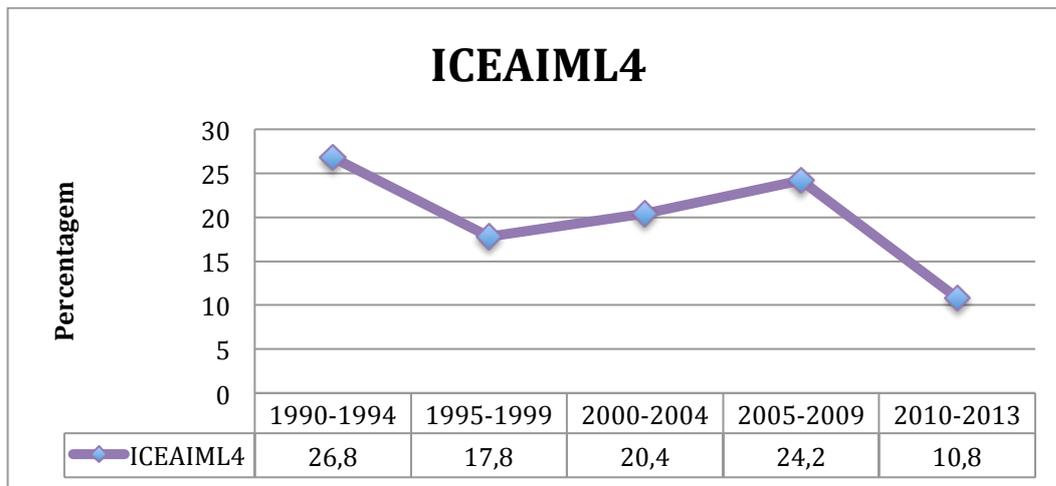


Figura IV-27 - Evolução do Índice de Citação Específico para o AIML4 (ICEAIML4).

É no primeiro intervalo de estudo, que o ICEAIML4 apresenta o seu valor máximo (26,8%), e no intervalo mais recente (2010-2013) o seu valor mínimo (10,8%) de ICEAIML4.

Quadro IV-12 – (continua na página seguinte) - Artigos de natureza experimental e epidemiológica relacional; e variáveis analisadas.

AIML4 Artigos	Ano	Estudo	País	Fármaco	Capacidade, função ou risco implicado	Relação
Berman ME et al (169)	2005	Duplamente cego (controlado por placebo)	EUA	.Diazepam	.Tendência a comportamentos de auto agressão	+ (dose 10mg)
					.Performance cognitiva	-
					.Performance psicomotora	-
Gold KJ et al. (170)	2013	Retrospectivo populacional	EUA	.BZDs	.Suicídio na classe médica	+
				.Antipsicóticos		+
				.Barbitúricos		+
				.Antidepressivos		-
Raja M et al. (171)	2009	Coorte	Itália	Tratamento 3 meses antes da TS:	Tentativa de Suicídio	
				.BZDs		+
				.Antidepressivo		+
				.Antipsicótico		-
				.Estabilizadores de humor		-
Voaklander DC et al. (105)	2008	Retrospectivo populacional	Canadá	Mau uso (em prescrição) de:	Suicídio (≥66 anos)	
				.BZDs		+
				.Analgésicos narcóticos		+
Fanton L et	2007	Prospetivo	França	.BZDs	Quedas de altura (por suicídio)	+

al. (104)	.Antidepressivos					+
Ticehurst S et al (107)	2002	Prospetivo (análise de séries de casos)	Inglaterra	.BZDs (em prescrição)	↑tempo de hospitalização, após overdose intencional	+(>65 anos) OR=3,15
Carlsten A et al (172)	1999	Ecológico	Suécia	.BZDs	Suicídio em idosos (>65 anos)	+
Neutel CI et al (106)	1997	Coorte	Canadá	.BZDs .Antipsicóticos .História de tratamento por álcool/drogas de abuso	Tentativa de Suicídio, em não utilizadores de antidepressivos.	+ (OR=6,2) + (OR=2,6) + (OR=13,4)

↑: aumento; >: maior; **OR**: *odds ratio*; TS: tentativa de suicídio

- Não se observou relação estatisticamente significativa; + Observou-se relação estatisticamente significativa

São essencialmente artigos epidemiológicos de natureza relacional (que associam o risco de BZDs com atos de suicídio), que auxiliam na tentativa de contextualização e caracterização da relação com as BZDs.

V. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

- Da pesquisa bibliográfica, associada aos quatro AIMLs, é claramente notória, a diferença quantitativa associada aos dois acontecimentos, com maior número de referências, o AIML1 (32%) e AIML4 (50%), relativamente aos outros dois acontecimentos, menos citados na bibliografia; o AIML2 e o AIML3, com respetivamente 5% e 17%, do total de artigos analisados.

Estes resultados vão de encontro, em certa medida, ao que seria de esperar, pois eventos como acidentes rodoviários e atos de suicídio, são desde sempre uma preocupação do foro da medicina legal, sendo claramente reconhecidos pelas organizações governamentais, como eventos de forte impacto social. A própria sociedade reconhece, em contornos gerais, o perigo associado a estes dois AIMLs. Mas até que ponto valoriza convenientemente a associação e a implicação das BZDs, nestes AIMLs? Ou melhor, até que ponto será necessário valorizar?

Desde o primeiro intervalo de estudo (1990-1994), que os atos de suicídio (suicídio consumado e tentativa de suicídio), apresentam referências significativas, nomeadamente o maior índice de citação geral (ICGAIML4), neste intervalo, com um valor de 75%. É, à exceção do intervalo de 2010-2013, o AIML mais citado para os vários intervalos de tempo, como se pode observar, através dos gráficos correspondentes aos ICGAIMLs.

O intervalo de 2010-2013, será sempre, um intervalo que, do ponto de vista comparativo, apresenta limitações, na medida em que não perfaz igualmente os cinco anos do tempo de análise, dos outros intervalos. No entanto, permite evidenciar tendências e analisar os vários AIMLs para este intervalo, com carácter de atualidade. Neste intervalo, e até Abril de 2013, inclusive, o AIML1 e AIML4 apresentam os mesmos ICGAIMLs, com 34,7%, depois de o AIML1 apresentar o seu maior ICGAIML no intervalo consecutivo anterior (de 2005-2009), com 36,2%. Há uma tendência, para os ICGAIML1 e ICGAIML4, se aproximarem ao longo do tempo, que se torna mais marcada a partir de 2005-2009, com ICGAIMLs relativamente próximos, e à medida que, aumenta também o número de citações referentes ao AIML3 e ao AIML2.

O intervalo de 2005 a 2009, é o que apresenta, globalmente, maior número de citações, parecendo referir-se a um período de tempo, com mais publicação bibliográfica, no âmbito desta tese.

Os acidentes rodoviários (AIML1) são desde sempre uma preocupação, no entanto, estes valores mais elevados recentemente, vêm de alguma forma invocar o possível início da consciencialização do impacto que as BZDs, como psicofármacos, poderão ter a nível da condução. Artigos de carácter epidemiológico, mostram-se importantes, dado as limitações de estudos experimentais nesta área (condições/variáveis reais, difíceis de simular em contexto experimental), no entanto, têm que ser estatisticamente trabalhados e divulgados, nomeadamente a nível nacional, onde há uma grande escassez (não estando, contudo, nada contemplado no plano Nacional de Segurança Rodoviária para 2008-2015, a este nível). Também um número significativo de artigos de revisão (52) (49) e metanálise (173), associado à relação condução/BZDs/outras substâncias lícitas ou ilícitas, foram identificados, para o intervalo de 2010-2013, o que poderá significar uma tentativa, de analisar o que já há escrito, localizando lacunas e faltas na investigação, e avaliar o que pode ser feito, de forma a viabilizar, estatisticamente, premissas apoiadas pela ciência. Também ao nível da prevenção e sensibilização é necessário que haja dados inequívocos, que reforcem o trabalho que tem que ser feito, junto da população.

No entanto, o AIML com maior número de citações, 50% do total de artigos analisados (essencialmente, artigos epidemiológicos, que avaliam a prevalência de substâncias em indivíduos que cometeram suicídio ou que o tentaram) é o AIML4. O seu ICGAIML, apesar de se apresentar, para todos os intervalos de tempo, o mais elevado, comparativamente com os outros AIMLs, tem vindo a descer, como se pode observar. Provavelmente, não devido, à diminuição do número de artigos (que apesar de diminuir em 1995-1999, após o intervalo de 1990-1995 em que apresentou o maior número de citações, tem vindo a mostrar um número significativamente semelhante e crescente após o ano de 2000), mas talvez, devido ao número crescente de artigos referentes ao AIML2 e 3, ao longo dos intervalos de estudo.

O número de citações referentes ao AIML3, tem vindo sempre a aumentar, após o intervalo de 1990-1994, em que não apresentou qualquer referência na bibliografia pesquisada. O seu ICGAIML3 foi maior no período de 2000-2004, não sendo, contudo o período de maior número de citações para este AIML, verificando-se, no último período de análise (2010-2013) um ICGAIML3 bastante significativo (20,4%).

Podemos dizer que o AIML3 é reconhecido por investigadores, autores e até certo ponto pela sociedade (ainda que temporalmente mais tardio que o AIML1 e AIML4), revelando pertinência e atualidade nas várias áreas implicadas neste acontecimento. São, essencialmente, artigos de natureza epidemiológica, artigos de casos com amostras pequenas e casos isolados, artigos com referências a métodos de deteção e artigos

sobre substâncias (farmacêuticas e ou não farmacêuticas, e policonsumos que apresentam potencialmente efeitos em capacidades implicadas na autodeterminação e consciência e que são usadas com o intuito de cometer o crime), que estão na base, das referências encontradas.

Relativamente ao AIML2, apresenta valores para o número de artigos citados, bastante inferiores aos outros AIMLs. Apesar do número crescente de citações ao longo dos intervalos de tempo em análise, apenas em 2010-2013, demonstrou um ICGAIML2 superior a 10%. Os artigos pesquisados não invocam qualquer referência direta à associação em análise, traduzindo-se por escassos estudos epidemiológicos e estudos onde se tenta “detetar”, iniciar, agregar factos, para se começar a projetar possíveis premissas, nesta área, parecendo tratar-se de um AIML não reconhecido pela sociedade, nem pelas ciências que possivelmente estariam na base da associação. O AIML2 e o uso de BZDs, estão “sinalizados” independentemente, mas não enquanto relação. Podem associar-se em situações individuais, quando a medicina legal e as leis do trabalho, assim o quiserem, isto, pelo menos, num futuro a curto prazo.

Começa a haver alguma sensibilidade da parte de entidades empregadoras e medicina do trabalho, para estes efeitos, especialmente em novos consumos, policonsumos e em indivíduos com patologias do foro da adição e ansiedade. Análises devem ser requeridas em determinadas ocupações laborais e mesmo noutras, com carácter aleatório.

Relativamente ao AIML1, é possível verificar, que o intervalo de tempo com maior número de referências à associação, se encontra entre 2005-2009 (34 citações), sendo o seu ICEAIML de 34,7%, neste intervalo, o maior, comparativamente a outro qualquer período de estudo. Também, é durante este intervalo de tempo, que o número de artigos epidemiológicos de carácter prevalente é maior, quer para artigos com referência a acidentes rodoviários, com vítimas mortais (48, 109, 110), que apresentavam determinadas concentrações de BZDs em amostras biológicas, quer para acidentes rodoviários não fatais (46, 47, 117-119).

Dos artigos epidemiológicos, de natureza prevalente, associados a ARs fatais e ARs não fatais e após realização de teste de significância estatística ($p < 0,001$), verificou-se que há uma diferença (estatisticamente significativa), entre a percentagem de vítimas com deteção positiva de BZDs, em ARs fatais (4,73%) e ARs não fatais (8,95%). Estes valores estão de acordo com estudos de prevalência sobre ARs fatais analisados e para amostras (superiores a 3000 indivíduos), como refere um estudo espanhol (112)(3,39%) e um estudo australiano (111), (4,1%). Um outro estudo dos EUA (109) apresenta uma prevalência de deteção de BZDs, em ARs fatais de 5,14%. Continentes diferentes, mas

com prevalências relativamente semelhantes. Em ARs envolvendo vítimas não fatais, também parece haver, um relativo consenso nos resultados, quando comparado com os 8,95% (referente ao valor encontrado); um estudo australiano (116), (com cerca de 1700 indivíduos) apresenta uma percentagem de 8,92%; estudo francês (119) 9,33% e um estudo canadiano (122) 12,4%.

Questões como a administração de diazepam, pelas equipas médicas de urgência e emergência, que podem ser falsamente detetadas, como administradas anteriormente ao acidente, devem ser tidas em consideração (o mesmo não acontece quando se deteta nordiazepam; neste caso sabe-se que foi administrado anteriormente ao acidente).

Num estudo de *Legrand et al.*, de 2013 (43), referente a acidentes rodoviários fatais e presença de substâncias (i)lícitas (dados dos Institutos de Medicina Legal de cada país), em 4 países europeus (Finlândia, Portugal, Noruega e Suécia), a prevalência de BZDs em Portugal (dados do INML Sul e Centro), foi de 1,8% (enquanto a média geral dos 4 países: 13,3%); em monoconsumo de 0,7% (geral: 5,4%); em homens de 1,9% (geral: 13,3%); em mulheres de 0 (geral: 13,5%); faixa etária inferior a 35 anos em Portugal: 1,7% (geral:10,1%) e superior ou igual a 35 anos de 1,9% (geral: 15,5%) (43). Em Portugal e na Finlândia nenhuma mulher testou positivo para BZDs, apresentando nos 3 países com exceção da Noruega, maior prevalência de BZDs no sexo masculino. Relativamente a álcool e drogas, a Noruega apresenta a maior taxa (8%), seguida da Finlândia (7%). Em Portugal nenhuma mulher foi testada com álcool e drogas (policonsumo) (43). A relativa diferença entre a prevalência de BZDs (1,8%) em Portugal e nos 4 países (13,3%) (43), comparativamente com o valor encontrado de 4,74% referente a BZDs detetadas após ARs fatais no contexto desta tese, poderá dever-se no caso de Portugal, a só 79% de condutores mortos serem autopsiados, enquanto noutros países esta percentagem ser de 100% ou muito aproximada (43), bem como devido a outros fatores inerentes, à realização da deteção, em contexto forense para estas substâncias. Os 4 países, apresentam uma prevalência significativamente maior (13,3%), quando comparada com os 4,73%, que poderá estar relacionada, com o facto de serem países (3 deles nórdicos), com elevadas taxas de acidentes mortais, devido ao uso de drogas e álcool, e onde tem havido um claro e crescente interesse desta problemática, (nomeadamente para contextualização legal e introdução de políticas de tolerância zero; identificado também pelo quantidade de artigos referentes a estes países, nomeadamente Finlândia e Noruega; no âmbito do AIML1).

Nestes artigos epidemiológicos, cujo objetivo, é determinar a prevalência de BZDs, após ARs fatais, é também quantificada a presença de outras substâncias (i)lícitas (geralmente são analisadas mais as drogas ilícitas), sugerindo um policonsumo

associado a ARs. As substâncias mais referidas, em ARs fatais são: álcool (43, 112, 114), canabinóides (109, 110, 113), cocaína e derivados (109, 111, 112), anfetaminas (109, 110), opióides (111, 112). E para ARs não fatais: álcool (51, 116, 118, 174), canabinóides (47, 51, 122), opióides (117, 123), cocaína e derivados (46, 47, 174), anfetaminas (117, 118, 174). Sugerindo cenários de policonsumo (nomeadamente de substâncias ilícitas), associados a ARs e BZDs.

Artigos epidemiológicos, com o objetivo de estabelecer uma relação (de risco), foram também analisados, para este AIML. A quantificação do risco traduziu-se, pela presença estatisticamente significativa de risco da relação (+); e ausência estatisticamente significativa (-), conforme Quadro IV-4. Foi associado um risco, estatisticamente mais significativo, de ARs, para o uso de BZDs nas primeiras 4 semanas de tratamento (127); para BZDs hipnóticas (126), nomeadamente flunitrazepam e nitrazepam (129); BZDs em idosos (>65 anos de idade) (135) e em prescrição (125) e nomeadamente associada a BZDs de longa duração de ação (início e continuação do tratamento), não mostrando relação estatisticamente significativa para BZDs de curta duração de ação.

No entanto, numa revisão e metanálise (173), *Dassanayake et al.* associou as BZDs com um aumento do risco de acidente e responsabilidade dos condutores envolvidos, mais pronunciada em condutores jovens. O risco de acidente era marcadamente maior, quando em coingestão com álcool. O comprometimento da condução estava associado com o tempo de semi-vida, mas só para BZDs hipnóticas (com algumas exceções). BZDs ansiolíticas demonstraram comprometimento na condução, independentemente do seu tempo de semi-vida (173).

O risco de acidentes com hospitalização, também se mostrou estatisticamente mais significativo, com o uso de BZDs (124) e em prescrição (125), bem como para o uso de BZDs hipnóticas, em primeira prescrição e após uma semana, duas semanas e quatro semanas de tratamento (com valores de *OR* significativamente mais baixos com o decorrer do tempo após prescrição) (134). Risco de trauma, também foi significativamente relacionado, com o uso de BZDs isoladas, no entanto este risco mostrou-se maior, para combinações de drogas e drogas e álcool (131).

Questões relacionadas, com a severidade do AR (130), não se mostraram estatisticamente significativas, bem como responsabilidade no AR, associadas ao consumo de BZDs. No entanto, num estudo de *Longo et al.* de 2000 (120), é associada culpabilidade significativa às BZDs no risco de AR, quer em concentrações terapêuticas, quer em concentrações elevadas, bem como em contexto de policonsumo.

Ações de condução insegura, foram estatisticamente relacionados, com o uso de BZDs de duração intermédia e longa duração de ação, mas não de curta duração de ação (128).

Parece, portanto, haver um risco estatisticamente mais significativo (evidenciado por estes estudos de carácter epidemiológico) de AR, relacionado com o uso de BZDs. No entanto este risco não se demonstrou para todo o tipo de BZDs (nomeadamente para as de curta duração de ação e mesmo em idosos (133)). Questões como início, continuação e duração do tratamento com BZDs e sua associação no risco de AR, também devem ser cuidadosamente analisadas. Serão necessários estudos mais detalhados, que envolvam fatores de tolerância e dependência associadas às BZDs.

Responsabilidade e culpa (implícito a um AR), e sua associação às BZDs, também não merecem consenso entre autores.

Da análise do Quadro IV-5, e apesar das limitações deste tipo de investigação nesta área, verifica-se que das BZDs analisadas em cada estudo (e com diferentes características farmacocinéticas e farmacológicas), em geral, todas afetam capacidades de ordem cognitiva e psicomotora, implícitas na condução. Foram referidos comprometimentos da capacidade psicomotora pelo clonazepam (1,5 a 4 horas após ingestão (137), da capacidade da antecipação da colisão pelo flunitrazepam, na manhã a seguir à toma noturna (140), da capacidade de condução (pelas duas formulações de alprazolam, apresentando a de libertação prolongada uma magnitude de comprometimento de cerca de metade, comparativamente à de libertação imediata (139); e de funções de ordem cognitiva e motora (comportamento, marcha e provas específicas psicomotoras) (138).

Num estudo duplamente cego de *Meskali et al.*, foi associado o aumento do número de colisões ao flunitrazepam. No entanto, nada se pode inferir estatisticamente, quanto ao aumento do risco de AR (136).

Estudos experimentais mostram, consistentemente, que após a administração de doses únicas, as BZDs prejudicam o desempenho em testes, onde é analisado o tempo de reação e de capacidades que envolvem manutenção da atenção e da coordenação visuomotora (56). Parâmetros psicomotores como a memória ou o controlo motor, também são afetados (57).

Parece existir, portanto, uma relação positiva de risco de AR e o uso de BZDs (mesmo em prescrição), mas o seu grau de significância (embora envolvendo parâmetros e variáveis com impacto, sugeridos por estudos estatisticamente significativos de associação de risco), carece no entanto, de associações transversais e inequívocas aos demais tipos de estudos. Artigos experimentais, parecem demonstrar, que certas

capacidades de ordem cognitiva e psicomotora, implícitas à condução, podem estar comprometidas, pelo uso de determinadas BZDs, mas a sua magnitude e duração, não se encontram totalmente esclarecidas, sendo necessários estudos adicionais. *“Ainda que exista uma crescente evidencia epidemiológica, entre o uso terapêutico de BZDs e o aumento do risco de acidente rodoviário, a literatura experimental permanece pouco clara. Limitações nas metodologias de estudo, resultam em resultados inconsistentes”* (52). *“Existe uma grande evidência associada à exposição de BZDs e aumento de risco de acidente. A literatura parece indicar, um maior risco para BZDs de semi-vida longa, aumentos de dosagem, e primeiras semanas de uso. Evidências sobre culpabilidade são escassas”* (49).

O AIML2 (acidentes de trabalho), é o acontecimento que apresenta menor número de referência bibliográfica, durante todos os intervalos de tempo do estudo (exceção em 1995-1999). As referências são quantitativamente escassas e mais significativas a partir de 2005. Entre 1990 e 1994, não houve qualquer referência.

No entanto, parece começar a haver uma crescente preocupação internacional, com a problemática relacionada com álcool e nomeadamente drogas e novas drogas, no local de trabalho; alertando-se para que a maioria das entidades patronais e empresariais melhorem e reforcem os seus programas de monitorização dirigido aos seus funcionários, no sentido de avaliar a sua performance e segurança no local de trabalho (ICADTS; conferência de 2013).

A quantidade de artigos epidemiológicos (16, 60, 61) e experimentais, resultante da pesquisa; com o objetivo de caracterizar o acontecimento é quase insignificante, contribuindo os denominados artigos relevantes, que abordam questões implicadas em vários tipos de acidentes (incluindo de trabalho), uso de substância (i)lícitas (175, 176), insónia (65, 177, 178) /doenças do sono (agentes hipnóticos) (66) e seus impactos em contexto médico, social, económico e laboral, nomeadamente nos trabalhadores por turnos (179).

Um estudo de 2004, de Andy Smith, da Universidade de Cardiff, sobre a dimensão da utilização de medicação psicotrópica por trabalhadores, demonstrou que 9% dos trabalhadores referiram usar medicação psicotrópica no ano anterior; parecendo apresentar as BZDs (similarmente aos novos antidepressivos), um aumento do risco de falhas cognitivas com comprometimento da performance, evidenciando maior propensão para ocorrência de acidentes no local de trabalho, se outros fatores igualmente implicados no risco de acidentes, também estiverem presentes. Também *Oster et al.*, em 1990 (180), sugeriu que indivíduos que tomam BZDs, parecem demonstrar maior risco de

sofrer algum tipo de comprometimento das funções rotineiras diárias, contribuindo para um aumento do risco de acidente.

Um artigo epidemiológico de *Kurzthaler et al.* (16), faz referência à percentagem de trabalhadores acidentados (e para os quais foram detetadas BZDs), quanto ao género. Cerca de 6,3% dos homens e 3,5% das mulheres, apresentavam dosagens terapêuticas de BZDs.

Outro estudo de carácter epidemiológico (60) analisa condutores profissionais (implícito também ao AIML1), mas foi decidido incluir em contexto laboral, na medida em que esta classe profissional, apresenta um risco valorizável, na sua relação implícita com as BZDs, devendo aspetos de regulamentação, deteção e controlo de substâncias psicoativas, apresentar num futuro um carácter mais inequívoco e primordial, para esta atividade. Primeiramente, pelas entidades empregadoras (em consonância com a medicina do trabalho) e/ou na sua falta, pelos organismos tutelares que regulamentam leis do trabalho e suas condições.

O cenário de consumo, em contexto laboral, é sugerido em escassos artigos como sendo, de policonsumo (60), associado maioritariamente ao álcool (61) e outras drogas, nomeadamente em profissões de grande exigência física, diferentemente caracterizado consoante o setor e atividade profissional.

Um estudo de 1996 foca questões não diretas da associação, como quedas (maior causa de morte, a par dos soterramentos, devido a acidentes de trabalho, em Portugal), relacionadas com o uso de BZDs (tranquilizantes e hipnóticas) (63). Todas as BZDs envolvidas neste estudo (diazepam, oxazepam, lorazepam, flurazepam e triazolam) mostraram uma relação de risco, estatisticamente significativa.

Num estudo experimental de *Tiplady et al.* de 2003, com temazepam (64), este demonstrou, comprometer a capacidade psicomotora e a precisão, influenciando o tamanho da letra manuscrita (aumentando-o) e sugerindo, também, o aumento da propensão para cometer erros.

Um estudo de 2011 de *Sabra et al.* (181), que avaliou o uso de BZDs em pilotos; vítimas de acidentes de aviação civil entre 1990 e 2008, através de registos toxicológicos e autópsias, verificou que apenas 1,6% dos pilotos apresentavam deteção positiva de BZDs; e que destes 74% revelaram amostras positivas para mais do que uma substância. Oitenta e um por cento dos pilotos, tomava BZDs, sem conhecimento do médico responsável.

A associação entre o AIML2 e BZDs pode caracterizar-se como cientificamente coerente, nas seus pressupostos, no entanto poucos estudos, e não diretos, a desenvolvem, parecendo ser mais fácil, começar pelo fim, pela medicina, medicina

ocupacional e do trabalho, que poderão auxiliar e identificar, casos onde os riscos da toma de BZDs (em contexto terapêutico, agravamento de uma patologia do foro mental, problemas de adição de substâncias e abuso), possam implicar riscos para o trabalhador, em determinada e específica atividade laboral. A própria entidade patronal deve criar mecanismos de proteção e regulamentação de tarefas laborais, consoante a relação de risco implícita, assim o exija. Trabalhadores noturnos, e por turnos de serviço, devem ser clinicamente vigiados, e a sua medicação deve ser analisada e revista periodicamente, nomeadamente a psicoativa. Trabalhadores que conduzem e manejam máquinas devem igualmente ser advertidos e aconselhados sempre que um novo fármaco, aumento de dosagem, ou prolongamento do tratamento (nomeadamente com BZDs) for prescrito.

Esta associação (AIML2 e BZDs) parece não ser ainda não corretamente reconhecida pela sociedade, que tende a caracterizá-la pelo lado da patologia, como benéfica, não reconhecendo ou ignorando os riscos para além desta. Este facto não deve ser desvalorizado, na medida em que é real e relevante o efeito positivo que as BZDs tem em indivíduos ativos, que em alguma fase da sua vida necessitam destes fármacos para resolução e controlo de doenças ou sintomatologia associada, contribuindo, de outra forma, para questões sociais e económicas, pela diminuição do absentismo, associado à doença.

Um teste positivo de BZD, não implica qualquer punição legal, em contexto de ambiente laboral. No entanto a realização de testes de deteção deste tipo de fármacos, pode revelar-se útil, para determinar situações de abuso (averiguar da existência de indicação e prescrição médica; bem como da frequência de toma aconselhada). Já que estas situações podem mais facilmente originar efeitos adversos relacionados com as BZDs, que podem comprometer; estados de vigiância e alerta, capacidades de ordem psicomotora e cognitiva (como memória, tempo de reação, cognição (88).

A necessidade de acrescentar a deteção BZDs, a testes de monotorização de múltiplas drogas (nomeadamente ilícitas), depende, essencialmente, do tipo tarefa e organização laboral implicada, bem como, da razão do teste (admissão, monotorização regular ou pós-acidente).

O AIML3, só a partir do final da década de 90, adquire relevância bibliográfica. Esta relação, com as BZDs, começa a ser focada essencialmente, por volta desta data, nos media , com relativa dimensão na sociedade, mesmo antes de haver clara evidência toxicológica de determinadas BZDs, como o Flunitrazepam, em crimes de natureza sexual. Devido, essencialmente à dificuldade de deteção na urina (doses baixas, presença de pequenas concentrações de metabolitos) e na maioria das vezes, este tipo de crimes serem reportados, demasiado tarde, e com dados pouco claros.

O AIML3 apresenta, no intervalo de 2005-2009, o seu maior ICEAIML3 (42,5%); e no intervalo de 2013-2010, o maior ICGAIML3 (20,4%).

É nestes dois intervalos de tempo, que se encontram todos os artigos epidemiológicos de carácter prevalente (3 em cada período), sendo representados por amostras de pequena dimensões. Envolvem, essencialmente, crimes de carácter sexual (79, 80, 141) e outros relacionados com roubos, extorsão (84, 142) e crimes contra turistas (143). Artigos de natureza experimental (82) e a maioria dos artigos relevantes sobre este AIML, focam essencialmente, crimes de natureza sexual (DFSA), relatando casos individuais (182, 183) e (novos) métodos de detecção (36, 78, 83, 92, 184-192).

Nestes crimes de ofensa sexual, as vítimas são maioritariamente mulheres (94%), apresentando uma média de idade de 25 anos (79). Oxazepam, bromazepam e temazepam, são outras BZDs implicadas (79), mas também alprazolam, diazepam, triazolam, flunitrazepam, clonazepam(182), lorazepam e temazepam (193), geralmente, em policonsumo, associações entre BZDs, (79) e nomeadamente com álcool (36,9%) (80), que não só serve de veículo, para toma oral, como potencia efeitos sobre o sistema nervoso central (193). Detecção de fármacos denominados Z-hipnóticos, também tem sido descrita (84, 182), bem como anfetaminas, canabinóides, NMDA, propranolol e lidocaína (194).

Um estudo experimental, de pequena dimensão (82) envolvendo o flunitrazepam e clonazepam, demonstra que ambas as BZDs afectam significativamente, capacidades associadas à memória, concentração, atenção, cálculo, performance psicomotora, em tempos variáveis, após administração, provocando estados relevantes de sonolência e confusão.

Os estudos são consistentes em demonstrar, que o uso de BZDs, induz défices de memória episódica (85). Independentemente da via de administração, podem induzir amnésia anterógrada (“amnesia automatism”, ICD-10; R41.1), isto é, redução da lembrança de efeitos ocorridos, após administração. Características associadas às BZDs, que parecem relevantes em contexto de crime, e de posterior prova. Mesmo comparado com outros crimes de carácter sexual, os DFSA, normalmente apresentam, um maior atraso na apresentação da queixa, menor ocorrência de ferimentos genitais e extra-genitais (195), bem como menor recurso a serviços hospitalares. Alguns países europeus não possuem jurisprudência, nesta área, enquanto outros consideram o uso de substâncias como uma agravante. Em países de língua inglesa, especialmente nos EUA, os DFSA, são crimes reconhecidos na legislação e em prossecução criminal (196). Em França, só em 2003, foi oficialmente punido o primeiro crime, pelo sistema judicial, com considerável atenção por parte dos media (196). Em Portugal, a referência é feita a crime

de violação, previsto e punido no artigo 164º do Código Penal Português, como sendo um crime vinculado, isto é, tem de ser cometido por meio de violência, ameaça grave, ou ato que coloque a vítima em estado de inconsciência ou de impossibilidade de resistir. Normalmente, os DFSA, envolvem o uso de drogas com estas últimas características, pois impossibilitam a pessoa de se autodeterminar, originando estados de absoluta inconsciência e de amnésia. O mais importante, será fazer prova das substâncias que possam estar implicadas. Por conseguinte, em Portugal, o caminho ainda é longo. No sentido de avaliar a magnitude do problema, devem ser analisadas as várias áreas multidisciplinares envolvidas, desde a prova (meios, técnicas de deteção rápidas e sensíveis às BZDs a analisar, formação adequada e sensibilização dos profissionais envolvidos), até às medidas de reforço legal. Já nos EUA, o crime relacionado com drogas foi criticado por se apresentar demasiado intransigente nos seus pressupostos, e especialmente na incorreta tentativa de distinguir entre três tipos de crime que podem estar associados (crime relacionado com o uso; crime económico e crime relacionado com o sistema). A par da problemática do foro criminal, deve estar também a preocupação de governo e organizações, de contextualizar e adotar medidas de prevenção para o plano concomitantemente associado; o da saúde.

Para este tipo de crimes, em muito contribui, o uso não médico, de fármacos psicoativos, que sendo de prescrição obrigatória, circulam no entanto à margem, nomeadamente obtidos por familiares, amigos, dupla prescrição, fraude, mercados de rua e internet (77). Trata-se de um fenómeno diverso e heterogéneo, de complexa resolução. Muitas vezes o reforço e introdução de novas questões legais, não parece reduzir o uso não médico e de diversão (77).

Como se sabe e apesar de não haver qualquer artigo que referencie, (no contexto dos artigos associados a esta pesquisa), o carácter protetor, isto é, o efeito de diminuição de estados ansiosos, patológicos e sintomatológicos, pelas BZDs (através dos seus efeitos terapêuticos diretos) e que podem estar implicados na atenuação ou impedimento da ocorrência de atos de crime, não pode ser desvalorizado, contribuindo para a caracterização geral do acontecimento, abordado em publicações de outro âmbito.

O AIML4 – atos de suicídio (suicídio consumado e tentativa de suicídio), é o que apresenta durante todos os intervalos de tempo analisados, os maiores ICGAIML, tendo no primeiro intervalo de 1990-1994 o seu valor máximo de 75%. Valor que vem a diminuir sucessivamente, devido, ao aumento de referências relativas a outros AIMLs analisados, e não tanto à diminuição de citações referentes ao AIML4. No último intervalo analisado (2010-2013), possui exatamente o mesmo ICGAIML (34,7%) do AIML1.

Os artigos de natureza epidemiológica prevalente referentes ao parasuicídio (tentativa de suicídio) são em maior número, comparativamente aos que se referem ao suicídio consumado. No intervalo de 2000-2004, os artigos epidemiológicos referentes a tentativas de suicídio, apresentam o valor máximo de 6 artigos, enquanto que os referentes a suicídio o valor mínimo de 1 artigo.

É no último período de estudo 2010-2013, que as referências a suicídio (artigos de carácter epidemiológico são maiores- 3 artigos), igualando as referências relativas a parasuicídio (3 referências).

Dos artigos epidemiológicos, de natureza prevalente, associados a suicídio consumado e tentativas de suicídio, e após realização de teste de significância estatística ($p < 0,001$), verificou-se que há uma diferença (estatisticamente significativa) entre, a percentagem de BZDs em amostras toxicológicas de indivíduos que tentaram o suicídio, (41,35%), relativamente a indivíduos vítimas de suicídio consumado (27,3%). Resultados similares, foram também encontrados na literatura, referentes ao suicídio (197-199) e parasuicídio (154, 162, 200).

Os artigos epidemiológicos relativos a suicídio consumado, são na sua maioria retrospectivos, com populações mais ou menos representativas, apresentando 2 estudos em populações idosas (148, 150), valores bastante mais elevados; 39,4% e 54,3%. Nestes, as BZDs revelaram-se como a causa única de morte em 72% (148) dos casos, com uso do flunitrazepam e nitrazepam em 90%. Cerca de 33% dos idosos, foram hospitalizados, em unidades psiquiátricas (após a alta) (148). As BZDs demonstram ser o fármaco mais prevalente, usado por idosos, no caso de suicídio por ingestão de substâncias (i)lícitas (172).

Noutros suicídios, classificados também com recurso a substâncias (i)lícitas, nomeadamente fármacos, as BZDs, apresentam-se como tendo contribuído para a causa da morte, não sendo no entanto, a causa terminal. Quedas de altura (201, 202), utilizações de armas de fogo (147), afogamentos (144) podem estar associadas também ao consumo de BZDs em overdose, não para provocar a fatalidade diretamente, mas para diminuir estados de alerta e consciência, minimizando a percepção da dor, associada a uma morte mais violenta. Nas quedas de altura, o suicídio revela-se como a mais significativa causa primária associada (84,5%), seguida de acidente (7%) e homicídio (1%) (201). Nos suicídios, 57% dos indivíduos, revelam detecção positiva de medicação psicotrópica em amostras forenses, com uma proporção bastante significativa de BZDs e antidepressivos, em overdose e níveis tóxicos, mais associadas ao género feminino.

Amostras toxicológicas revelam-se fundamentais, em casos de mortes violentas, aparentemente acidentais (como quedas de altura), sendo a presença de substâncias (i)lícitas, como BZDs, um fator diferenciador ou tendencialmente diferenciador do tipo de morte (suicídio, homicídio ou acidente), quando em concentrações excessivas (overdoses e doses tóxicas), em indivíduos que aparentemente não as usavam, ou se o faziam, eram em situações de relativo controlo posológico e em prescrição (203).

Da pesquisa, foram identificados numerosos estudos sobre atos de suicídio, referentes a populações específicas como: portadores de transtornos psiquiátricos (204-206) (desde o foro da ansiedade à esquizofrenia (207) e demência) e adolescentes (161) com características particulares. Por esta razão, não se tornam alvo de análise detalhada, nesta revisão.

O risco associado a atos de suicídio, envolvendo BZDs, é significativamente mais elevado, quando associado ao álcool, barbitúricos, opiáceos e fenotiazinas, sendo as grandes causas de suicídio a depressão, adição de substâncias e alcoolismo (100)

Um estudo de *Michel et al.* 1994 (208), que compara o tipo de substância associada a intoxicações voluntárias em contextos fatais e não fatais, revelou que substâncias psicotrópicas estão envolvidas em 81% dos casos fatais e 68% dos não fatais. Sendo as BZDs, as substâncias mais implicadas em tentativas de suicídio e suicídio consumado, frequentemente associado a outras drogas e álcool (208).

Artigos epidemiológicos de prevalência sugerem, cenários de policonsumo associado às BZDs relativamente diferentes em casos de suicídio e parasuicídio. No suicídio, parece haver uma maior associação a álcool e outras drogas ilícitas (canábis, cocaína), (17, 146), enquanto para cenários de policonsumo associado a parasuicídio, sugere-se o álcool e um quadro relativamente mais marcado de substância lícitas, como fármacos (antidepressivos, analgésicos (158, 161, 209), barbitúricos (152), antipsicóticos (160). No entanto, estes cenários são apenas sugestivos, já que quer no suicídio consumado, quer nas tentativas de suicídio, há uma clara transversalidade de substância (i)lícitas, e cuja prevalência depende muito mais, do enquadramento e contextos específicos de determinados grupos populacionais (como drogados, população idosa, portadores de doença psiquiátrica), do que propriamente do tipo de ato de suicídio associado. As BZDs, são muitas vezes, similarmente ao álcool, as substância quantitativamente mais prevalentes, nestes cenários de policonsumo, em atos de suicídio.

Um estudo experimental de *Berman et al.*, de 2005 (169) envolvendo o diazepam, demonstrou uma tendência a comportamentos de auto agressão (para dose de 10mg), ainda que a performance psicomotora e cognitiva não seja afetada.

Num estudo de 2009 de *Raja et al.* (171), que analisou a relação entre o tratamento psicofarmacológico realizado nos 3 meses que antecedem a tentativa de

suicídio, mostrou uma relação estatisticamente significativa para o grupo das BZDs e antidepressivos, mas não para os estabilizadores de humor e antipsicóticos.

O mau uso (ainda que em prescrição), e para idosos (maiores que 65 anos), revelou um risco estatisticamente acrescido de suicídio (105, 172) e maior tempo de hospitalização, em casos não consumados (107).

O prognóstico relacionado com as BZDs em overdoses voluntárias ou intencionais, é relativamente melhor do que o verificado para os carbamatos ou fenotiazinas (155), isto, apesar de as BZDs se encontrarem entre os fármacos de maior prevalência, neste casos.

O perfil associado ao consumo de fármacos e suicídio, é normalmente mais relacionado com o sexo feminino (154), entre os 40-49 anos de idade e com a presença de tentativas anteriores (210), das quais os sedativos hipnóticos representam 44%, sendo as BZDs os fármacos mais usados (32%). Oitenta por cento foram prescritas por médicos (211), estando 60% relacionado com um histórico de intervenções psiquiátricas associadas (212). Homens são normalmente mais eficazes na consumação do ato, usando meios mais violentos.

Este AIML, apresenta-se transversal aos vários intervalos do estudo, e da sociedade, acentuando-se (nomeadamente as tentativas de suicídio), em épocas de austeridade e crises económicas com forte dimensão social (desemprego e desproteção social). Irlanda e Grécia, viram recentemente os seus valores relativos a taxas de suicídio, aumentarem acentuadamente.

Apesar da forte prevalência em análises toxicológicas em contexto do AIML4, as BZDs parecem não demonstrar um risco elevado de provocar auto intoxicação intencional mortal, quando usadas, em cenários de monoconsumo mesmo em doses elevadas, exceptuando para determinados grupos específicos (por exemplo idosos (148)).

Um estudo espanhol de *Baca-García et al.* (160), que analisou a segurança de medicação psiquiátrica após overdose voluntária, sugere que as BZDs, “novos antidepressivos” (ISRS) e antipsicóticos da nova geração, são relativamente seguros após overdose voluntária. No entanto, em pacientes com doença mental não tratada, há um risco acrescido de cometer suicídio (160). O antídoto específico, usado, para reverter casos de intoxicação grave (com BZDs) com estados de coma associado, o flumazenil revelou-se eficaz em 86% dos casos referentes a monoconsumo e 13% dos casos de policonsumo (100), não se referenciado, contudo, em nenhuma artigo analisado, o efeito negativo (e/ou protetor), das BZDs, sobre atos de suicídio, ao contrário por exemplo dos antidepressivos (quando em tratamentos bem sucedidos, nomeadamente em esquizofrénicos (207)).

A implicação do fator morte, associada às BZDs e em contexto do AIML4, só pode ser categoricamente relacionada, quando em cenários de policonsumo (associadas a outras substâncias (i)lícitas, e para casos (individuais específicos) e grupos específicos vulneráveis, valorizando questões referentes a dosagens, concentrações, tomas agudas de determinadas BZDs, (com características farmacocinéticas e farmacológicas particulares) e em determinado contexto e dimensão social e individual. É também válido, para situações, em que a overdose não se encontra como a causa final da morte.

Em consumos relacionados com suicídio, mas cuja causa de morte final, não é overdose, apesar da grande prevalência de BZDs em amostras toxicológicas, o uso concomitante ou não de outras substâncias poderá ser diferente consoante a causa última de morte. *“Substância lícitas e ilícitas estão fortemente associadas, ao suicídio, mesmo que a causa final, não seja de morte por overdose”*(210).

“Mais drogas e doses mais elevadas, nomeadamente de BZDs e neurolépticos, foram encontradas em indivíduos que cometeram o suicídio, comparativamente àqueles que só o tentaram” (213).

O AIML1 e o AIML4, mostrando ser (no âmbito desta tese) os acontecimentos mais prevalentes, quer no número de referências bibliográficas que os citam, quer no número e quantidade de amostras implicadas nos estudos epidemiológicos de prevalência, parecem evidenciar um maior impacto médico-legal, comparativamente aos AIML2 e AIML3. Este impacto e pelas mesmas razões, parece apresentar-se maior para o AIML4.

Para o AIML1 e AIML4, foram analisados 2 subgrupos; os ARs (envolvendo a quantificação de BZDs em vítimas fatais e vítimas não fatais) e os atos de suicídio (envolvendo suicídios consumados e tentativas de suicídio), respetivamente. Nestes 2 subgrupos, há um fator relativo ao acidente ou ato que é comum; a morte.

Parece, no entanto, haver uma tendência (quer para o AIML1 quer para o AIML4), de maiores prevalências de deteção de BZDs, quando em comparação, associadas a acidentes e atos, que não envolvam morte. Podemos dizer, que esta associação, nomeadamente para o AIML1 (4,73%), apresenta relativamente, uma percentagem mais baixa, congruente, com os demais artigos, que relacionam, as BZDs, por si só, como fármacos com uma relação benefício-risco positiva.

Para o AIML4, a leitura pode ser feita em paralelo, na medida em que o suicídio consumado apresenta 27,73% de percentagem de deteção de BZDs, comparativamente a 41,35% para o parasuicídio, no entanto, com mais reservas, no sentido em que a grandeza da prevalências é bastante diferente. Podemos referir que prevalências mais elevadas de BZDs detetadas, estão menos associadas a contextos de morte. A grandeza

da prevalência poderá dever-se, como já referido e citado por artigos analisados, ao facto de as BZDs, serem uma das classes de fármacos mais utilizadas, em tentativas de mortes por suicídio, sendo o recurso a fármacos, também um dos métodos mais utilizados para cometer estes atos. No entanto, raramente, são detetadas isoladas (como já referido), o que poderá sugerir que a grandeza de valores associada, nomeadamente ao ato de suicídio consumado, se deva também à presença de outras substâncias (i)lícitas, potencialmente ou sinergicamente mais tóxicas, sugerindo um cenário de policonsumo.

Este cenário de policonsumo, (que associa o consumo de BZDs a outras substâncias mais ou menos lícitas, ainda que com diferentes características), consoante o AIML envolvido, parece ser o plano transversal, aos 4 acontecimentos. O que releva premissas da farmacologia, como sendo fármacos relativamente seguros (mesmo em doses elevadas, vindo a substituir os barbitúricos). Isto não descarta, no entanto, a relevância médico-legal, das BZDs, quando em uso individual e em contexto de abuso, na medida, em que são fármacos que afetam em maior ou menor grau, determinadas capacidades importantes, que, como se referiu, podem estar comprometidas, nomeadamente nestes AIMLs.

VI. CONCLUSÃO E PERSPETIVAS

Esta tese, tem como objetivo, proceder a uma revisão da literatura existente, sobre o uso de BZDs, em quatro acontecimentos distintos, denominados arbitrariamente, de Acontecimentos com Implicações Médico-Legais (AIML).

Foi possível, pelo número de referências bibliográficas, proceder à quantificação individual e relativa de cada AIML ao longo dos cinco intervalos ininterruptos do estudo e sempre que a quantidade e tipo de artigos de natureza epidemiológica e experimental o permitia proceder, também, à sua caracterização.

É possível concluir, que o AIML4 (atos de suicídio), apresenta o maior número de citações (50%), durante todo o tempo de estudo, possuindo os maiores ICGAIMLs, durante os cinco intervalos de estudo, tendo vindo, no entanto a diminuir os seus valores; apresentando-se em 2010-2013, igual ao AIML1 (34,7%). É no intervalo de 1990-1994, que revela o maior ICEAIML4 (26,8%) e ICGAIML4 (75%), não provavelmente devido a algum evento de forte impacto social e económico (muitas vezes na origem do aumento do número de atos de suicídio), mas essencialmente, ao escasso número de citações referentes a outros AIMLs analisados, para este intervalo. Para o AIML2, só a partir de 1995, há referências relevantes, enquanto que para o AIML3, só a partir do ano 2000.

O período de tempo, com maior número de citações referenciadas para os quatro AIMLs (à exceção do AIML4- 1990-1994), é o de 2005-2009, com 30,23% do número total de citações analisadas, apresentando-se como o intervalo de maior publicação científica, no âmbito de estudo, desta tese.

O segundo AIML, mais referenciado, é o AIML1 (acidentes rodoviários), com 32% do número total de referencias, seguindo-se o AIML3 (13%) e o AIML2 (5%).

Enquanto que para o AIML1, é relativamente mais elevado o número de artigos (de natureza experimental e epidemiológicos que estabelecem relação de risco), tentando analisar variáveis e capacidades, implícitas à condução e que podem estar comprometidas em situações de ARs, para o AIML4, são muitos mais os artigos de natureza epidemiológica prevalente (como seria de esperar dada a natureza do evento) de várias populações de estudo estatisticamente relevantes (e relatos de casos de amostras pequenas ou individuais), na medida em que estudos de natureza experimental são, no contexto do AIML4, muitíssimo limitados, traduzindo-se, podemos referir, no acontecimento mais prevalente analisado (associado ao uso de BZDs), enquanto o

AIML1, sendo o segundo mais comentado em referências bibliográficas, apresenta mais dados com possibilidade de compreensão e caracterização da relação com as BZDs. Parece, no entanto, aguardar “validação” científica generalizada, apesar de indicadores de risco, estatisticamente significativos, que associam determinadas BZDs ao AIML1. Esta falta de agregação de consenso científico ou sistematização, apesar de uma grande quantidade de artigos sugerirem associação de risco e demonstrarem implicação em capacidades associadas à condução, pode dever-se à heterogeneidade de efeitos e espectros associadas ao grupo das BZDs (consoante as características farmacocinéticas, farmacológicas e farmacodinâmicas), que limitam generalizações, invocando a necessidade, que é real, de novos e complementares estudos para compreender a magnitude do comprometimento. No entanto, todo este processo, atrasa a divulgação de planos de prevenção, que necessitam de maior relevância científica, para serem aceites e incorporados. Primeiro, pelos profissionais implicados nestas áreas de atuação de segurança rodoviária (GNR/BT/PSP), mas também por médicos (alerta para prescrição e riscos das mesmas na condução) e farmacêuticos (cedência ativa e participativa, identificando casos de abuso). Como já foi referido, nada está contemplado para o Plano Nacional de Segurança Rodoviária, referente a 2008-2015, sobre o consumo de BZDs e condução, nem mesmo como perspetiva de um indicador de risco, ou mera informação estatística, ainda que não em contexto de contraordenação.

Numa Diretiva do Conselho da União Europeia de 1991, o anexo III referencia que não deve ser concedida ou renovada licença, a condutores, que são dependentes de substâncias psicotrópicas, ou que as usam regularmente. Certos países como a França, já adotaram o sistema de pictograma de cores, referente à implicação dos fármacos na condução; nível 1 (amarelo) “tenha cuidado”; nível 2 (laranja) “tenha muito cuidado”; nível 3 (vermelho) “não conduza” (42). Campanhas como estas revelam-se importantes, para o alertar da sociedade e dos médicos, para o perigo de condução sob o efeito de fármacos. Medidas similares, seriam em Portugal, essenciais, já que apresenta uma das maiores taxas de consumo de BZDs na Europa.

O AIML4 parece ser o AIML com maior impacto médico-legal (não só pelo número de citações, como pela prevalência associada às BZDs em amostras referentes a este acontecimento), sendo claramente reconhecido pela sociedade, o recurso a fármacos e nomeadamente às BZDs com propriedades sedativas e hipnóticas, com fim de provocar atos relacionados com o suicídio. É do reconhecimento geral, a utilização de multifármacos (e ou substâncias (i)lícitas) em casos de suicídio ou tentativas. Estudos parecem demonstrar, um risco acrescido de tentativas associadas às BZDS, nomeadamente, em não utilizadores de antidepressivos (106), mas isto parece ser

formalmente mais correto, quando associado ao consumo concomitante de outras substâncias. Neste contexto, torna-se mais relevante, atuar a nível da prevenção geral do suicídio e tentativa (nomeadamente, na doença (depressão), alcoolismo (100), identificação da casos e contextos de desproteção social, valorização de sinais e alertas pelos demais profissionais e sociedade) do que propriamente, no sentido direto da associação (BZDs-AIML4), ainda que a facilidade de acesso a fármacos, em prescrição ou abuso, deva ser fortemente controlada e regulada, limitando-se ao máximo o uso fora de prescrição, por tempo superior ao recomendado e controlando-se eficazmente, “empréstimos” ou cedências, para além do que for estipulado pelo médico (e em receita médica). Todos os outros circuitos paralelos ilegais devem ser banidos. Serão apenas os aspetos de prescrição, os que mais se relacionam com a prevalência de fármacos em atos de suicídio? Alguns estudos parecem demonstrar relação, entre a prescrição de novos fármacos e aumento do seu uso em contexto de atos de suicídio (214). No entanto, e nomeadamente, para tempos mais recentes, é muito mais uma questão de abuso e uso fora do estipulado na prescrição, do que propriamente resultado direto do (aumento ou não) do número de prescrições. Esta deve, no entanto, ser regulamentada, dotando os médicos de um total conhecimento sobre o tipo de BZDs que estão a prescrever (características, duração do tratamento, aspetos relacionados com tolerância e dependência). Ao nível da distribuição, também devem ser estritamente aplicadas as leis que já vigoram, com possibilidade de implementação de outras mais restritas. Neste campo, a unidose seria, talvez mais eficaz, bem como a alteração de fatores relacionados com o baixo custo destes fármacos, a fim de minimizar o seu uso, em contextos que excedem o de aconselhamento médico.

Contemplado no Plano Nacional para a Saúde Mental, (da Direção Geral da Saúde), o Plano Nacional de Prevenção do Suicídio (2013-2017), assenta, essencialmente, no pressuposto de iniciar a caracterização da situação (atos de suicídio), de forma mais rigorosa, para poder munir os vários profissionais e sociedade, de estratégias mais eficazes de ação, ao nível da prevenção.

Estes dois AIMLs (1 e 4), parecem pelo número de referências, vir a demonstrar valores de citação (ICGAIMLs) relativamente mais próximos; mostrando-se iguais no último e mais atual intervalo do estudo (2010-2013).

Para o AIML3, a pesquisa foi essencialmente focada nos denominados (DFC - “*drug facilitated crimes*” e nomeadamente nos DFSA - “*drugs facilitated sexual assault*”), devido à dificuldade que seria tentar identificar “per si”, aspetos de crime relacionados com as BZDs, e que não estivessem associados com patologias de base (nomeadamente do foro mental). Este acontecimento apresenta, sensivelmente a partir do ano 2000, as primeiras referências significativas, coincidindo, com o tornar público

pelos media deste tipo de crimes e sua relação com o uso de BZDs, apresentando o maior ICGAIML3, para o intervalo de 2010 a 2013 com uma percentagem de 20,4; enquanto o maior ICEAIML3 se encontra no intervalo de 2005-2009, com 42,5%. As BZDs, mais prevalentemente implicadas nos DFSA, parecem ser o flunitrazepam e nitrazepam, (pelas suas características; nomeadamente provocando amnésia anterógrada em relação ao acontecimento), encontradas maioritariamente associadas ao álcool e menos a outras drogas (i)lícitas e recreativas. Artigos que referenciam novos e complementares métodos de deteção, relatos de casos individuais e atípicos e citações referentes a enquadramentos legais, parecem constituir maioritariamente o tipo de referências encontradas para este AIML.

Mostra-se importante, a criação de competências e sinergismos, nos Institutos de Medicinal Legal e no âmbito da toxicologia forense, em consonância com outras entidades (hospitais, entidades sociais, entidades reguladoras no plano da toxicologia, fármacos, venenos e drogas recreativas), no sentido de se elaborar uma lista das substâncias (BZDs) mais implicadas, para haver uma resposta e intervenção mais rápida e eficaz, claramente necessária neste tipo de crimes.

O AIML2 é referenciado por 5% do número total de citações analisadas nesta tese, sendo o acontecimento menos citado ao longo de todos os intervalos do estudo, apresentando o seu maior ICGAIML (10,2%) para o último intervalo de estudo 2010-2013 e o maior ICEAIML2 para o intervalo de 2005-2009 com 31,3%. A relação com as BZDs, para este acontecimento, parece ser escassa. Apenas 3 estudos de carácter epidemiológico prevalente foram selecionados, sendo as demais referências relativas à prevalência deste AIML, no contexto de outro tipos de acidentes; problemáticas implícitas a doenças do sono/insónias, quedas e trabalhadores por turnos. Parece tratar-se de uma associação baseada em premissas ténues que se centra essencialmente nos efeitos das BZDs, sobre determinadas capacidades como condução, manejo de máquinas, condução automóvel profissional, aspetos decorrentes do mau uso em casos de trabalhadores por turnos e com doenças do sono e estados de vigília, comprometendo o rendimento laboral. A abordagem passará essencialmente pelo necessidade e enquadramento individual de cada entidade patronal e na medida em que a atividade laboral assim o exija, analisando, também, os riscos individuais associados ao trabalhador, pela medicina e medicina do trabalho. Esta poderá auxiliar, aconselhando em situações de novos tratamentos e posologias, reajustes, revisão de aspetos de utilização, de abuso e dependência, que possam implicar alterações de capacidades implícitas ao bom desempenho de determinada tarefa.

Todos estes AIMLs revelam por si só, uma forte relevância social, económica e médico-legal. No entanto, quando associados às BZDs, parecem carecer de mais pressupostos científicos, que apoiem esta relação. Sendo a necessidade destes pressupostos relativamente maior e qualitativamente melhor para o AIML2. Os outros 3 AIMLs e apesar das diferenças significativas, no número de citações e de prevalência associada aos acidentes ou atos analisados, todos parecem reunir um consenso claro da existência da relação e até de possíveis riscos associados. No entanto, necessitam no meu ponto de vista, de uma sistematização e provavelmente de mais estudos (com metodologias diferentes e melhoradas, sempre que seja possível), no sentido de se avaliar claramente a magnitude do comprometimento associada às BZDs e assim se implementarem, junto da sociedade e entidades responsáveis, campanhas e planos de prevenção, aos mais diversos níveis. Estes passariam por: redirecionar a investigação no sentido de orientar estratégias de ação (junto de profissionais da área da saúde e social; campanhas públicas dirigidas aos “consumidores”, através dos media, conferências, brochuras); seguir estritamente as guidelines que orientam a prescrição (criando medidas mais eficazes de controlo da prescrição); reforçar junto de médicos a componente de atualização constante dos conhecimentos científicos (novas evidências, abordagens e estratégias); maior acompanhamento legal das medidas; incentivar os farmacêuticos para o cumprimento estrito da prescrição (bem como para a dispensa ativa dos fármacos); tentar abordagens não farmacológicas (psicoterapia, sempre que o doente revele propensão a comportamentos de adição; ou de fármacos com menor capacidade de provocar dependência); dotar profissionais (de saúde e sociais) de capacidades que os permitam identificar e auxiliar em fenómenos relacionados com sintomas de abstinência (articulação entre centros de desintoxicação e estruturas do sistema de saúde); aumentar a coordenação e união de esforços entre as várias partes envolvidas (médicos, farmacêuticos, empresas farmacêuticas, ciências, academia e “consumidores”); legislar (sempre que necessário) e regulamentar medidas que encorajem a comunicação entre os grupos envolvidos, focando-se na prevenção e proteção do utilizador/“consumidor”.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Neutel CI. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(3):189-97. Epub 2005/10/01.
2. Johnell K, Fastbom J. The use of benzodiazepines and related drugs amongst older people in Sweden: associated factors and concomitant use of other psychotropics. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(7):731-8. Epub 2009/01/08.
3. Orlandi P, Noto AR. [Misuse of benzodiazepines: a study among key informants in Sao Paulo city]. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2005;13 Spec No:896-902. Epub 2006/01/10. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de Sao Paulo.
4. Tan KR, Brown M, Labouebe G, Yvon C, Creton C, Fritschy JM, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 2010;463(7282):769-74. Epub 2010/02/12.
5. Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA(A) receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;90(1):74-89. Epub 2008/02/26.
6. Klein M, Kramer F. Rave drugs: pharmacological considerations. *AANA J*. 2004;72(1):61-7.
7. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse and dependence. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(2):28-33.
8. Sussman N. Treating anxiety while minimizing abuse and dependence. *J Clin Psychiatry*. 1993;54 Suppl:44-51. Epub 1993/05/01.
9. McCracken SG, de Wit H, Uhlenhuth EH, Johanson CE. Preference for diazepam in anxious adults. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10(3):190-6. Epub 1990/06/01.
10. Khong E, Sim MG, Hulse G. Benzodiazepine dependence. *Aust Fam Physician*. 2004;33(11):923-6. Epub 2004/12/09.
11. Helmus TC, Tancer M, Johanson CE. Reinforcing effects of diazepam under anxiogenic conditions in individuals with social anxiety. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2005;13(4):348-56. Epub 2005/12/22.
12. Roehrs T, Bonahoom A, Pedrosi B, Rosenthal L, Roth T. Treatment regimen and hypnotic self-administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;155(1):11-7. Epub 2001/05/26.

13. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(11):1067-76. Epub 2002/06/18.
14. Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician.* 2004;69(11):2619-26. Epub 2004/06/19.
15. Abanades S, Farre M, Barral D, Torrens M, Closas N, Langohr K, et al. Relative abuse liability of gamma-hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(6):625-38. Epub 2007/11/16.
16. Kurzthaler I, Wambacher M, Golser K, Sperner G, Sperner-Unterweger B, Haidekker A, et al. Alcohol and/or benzodiazepine use: different accidents--different impacts? *Hum Psychopharmacol.* 2005;20(8):583-9. Epub 2005/12/01.
17. Tormey WP, Srinivasan R, Moore T. Biochemical toxicology and suicide in Ireland: a laboratory study. *Ir J Med Sci.* 2013;182(2):277-81. Epub 2012/11/30.
18. Osswald W, Guimarães S. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas.* 4, editor: Porto Editora.
19. Infarmed Odmepds. *Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal Continental 1999-2003.*
20. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16 Suppl 1:11S-6S. Epub 1983/01/01.
21. Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nature reviews Neuroscience.* 2008;9(5):331-43. Epub 2008/04/03.
22. Rowlett JK, Cook JM, Duke AN, Platt DM. Selective antagonism of GABAA receptor subtypes: an in vivo approach to exploring the therapeutic and side effects of benzodiazepine-type drugs. *CNS Spectr.* 2005;10(1):40-8. Epub 2004/12/25.
23. Reynolds DS. The value of genetic and pharmacological approaches to understanding the complexities of GABA(A) receptor subtype functions: the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90(1):37-42. Epub 2008/05/07.
24. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part II). *Clin Pharmacokinet.* 1991;21(4):262-73. Epub 1991/10/01.
25. Richens A. Clinical pharmacokinetics of benzodiazepines. In: *Benzodiazepines Divided.* 1983;M.R. Tribble.
26. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1952-60. Epub 2009/11/26.

27. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2004;24(9):1177-85. Epub 2004/10/06.
28. Coutinho D, Vieira DN, Teixeira HM. Condução sob influência de Benzodiazepinas e Antidepressivos. *Acta Médica Portuguesa*. 2011(24):431-8.
29. Authler N, Balayssar D, Sautereau M. Benzodiazepines dependence: focus on withdrawal syndrome. *Am Pharm Fr*. 2009;67(6):408-13.
30. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med*. 1986;315(14):854-9. Epub 1986/10/02.
31. Klassen BD, Sadler RM. Induction of hypersensitivity to a previously tolerated antiepileptic drug by a second antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;42(3):433-5. Epub 2001/07/10.
32. Petursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*. 1994;89(11):1455-9. Epub 1994/11/01.
33. Khanna JM, Kalant H, Weiner J, Shah G. Rapid tolerance and cross-tolerance as predictors of chronic tolerance and cross-tolerance. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992;41(2):355-60. Epub 1992/02/01.
34. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:9-13. Epub 2005/03/15.
35. Ferigolo M, Barbosa FS, Arbo E, Malysz AS, Stein AT, Barros HM. [Drug use prevalence at FEBEM, Porto Alegre]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(1):10-6. Epub 2004/04/02. Prevalencia do consumo de drogas na FEBEM, Porto Alegre.
36. Kim J, In S, Choi H, Lee S. Illegal Use of Benzodiazepines and/or Zolpidem Proved by Hair Analysis. *J Forensic Sci*. 2012. Epub 2013/01/03.
37. Roache J, Meisch R. Findings from self-administration research on the addiction potential of benzodiazepines. *Psychiatric Annals*. 1995;25(3):153-7.
38. Parran T, Jr. Prescription drug abuse. A question of balance. *Med Clin North Am*. 1997;81(4):967-78. Epub 1997/07/01.
39. Infarmed Odmepps. Benzodiazepines utilization in Continental Portugal. 2004.
40. Infarmed Odmepps. Análise da Evolução da utilização de psicofármacos em Portugal Continental entre 2000-2009. p. 14.
41. Kaplan CA, Hussain S. Use of drugs in child and adolescent psychiatry. *Br J Psychiatry*. 1995;166(3):291-8. Epub 1995/03/01.

42. Gouille JP, Verstraete A, Boulu R, Costentin J, Foucher JP, Raes E, et al. [Illicit drugs, medications and traffic accidents]. *Ann Pharm Fr.* 2008;66(4):196-205. Epub 2008/10/14. *Drogues, médicaments et accidentologie.*
43. Legrand SA, Gjerde H, Isalberti C, Van der Linden T, Lillsunde P, Dias MJ, et al. Prevalence of alcohol, illicit drugs and psychoactive medicines in killed drivers in four European countries. *Int J Inj Contr Saf Promot.* 2013. Epub 2013/01/10.
44. Orriols L, Salmi LR, Philip P, Moore N, Delorme B, Castot A, et al. The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(8):647-58. Epub 2009/05/07.
45. Engeland A, Skurtveit S, Morland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol.* 2007;17(8):597-602. Epub 2007/06/19.
46. Siliquini R, Chiado Piat S, Gianino MM, Renga G. Drivers involved in road traffic accidents in Piedmont Region: psychoactive substances consumption. *J Prev Med Hyg.* 2007;48(4):123-8. Epub 2008/06/19.
47. Ricci G, Majori S, Mantovani W, Zappaterra A, Rocca G, Buonocore F. Prevalence of alcohol and drugs in urine of patients involved in road accidents. *J Prev Med Hyg.* 2008;49(2):89-95. Epub 2008/10/14.
48. Mravcik V, Vorel F, Zabransky T. Drugs and fatal traffic accidents in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health.* 2007;15(4):158-62. Epub 2008/02/07.
49. Smink BE, Egberts AC, Lusthof KJ, Uges DR, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS Drugs.* 2010;24(8):639-53. Epub 2010/07/28.
50. Rapoport MJ, Lanctot KL, Streiner DL, Bedard M, Vingilis E, Murray B, et al. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(5):663-73. Epub 2009/04/25.
51. Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, White JM, White MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part i: the prevalence of drug use in drive the drug-positive group. *Accid Anal Prev.* 2000;32(5):613-22. Epub 2000/07/25.
52. Leung SY. Benzodiazepines, opioids and driving: an overview of the experimental research. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30(3):281-6. Epub 2011/05/07.
53. Bramness JG, Skurtveit S, Morland J. Clinical impairment of benzodiazepines--relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers. *Drug Alcohol Depend.* 2002;68(2):131-41. Epub 2002/09/18.

54. Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, Olivier B, Volkerts ER. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Curr Drug Saf.* 2006;1(1):63-71. Epub 2008/08/12.
55. Verster JC, Mets MA. Psychoactive medication and traffic safety. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(3):1041-54. Epub 2009/05/15.
56. Koelega HS. Benzodiazepines and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;98(2):145-56. Epub 1989/01/01.
57. Verster JC, Volkerts ER, Verbaten MN. Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: a randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(2):260-9. Epub 2002/07/03.
58. Papalia L, Goldoni M, Spaggiari MC, Roscelli F, Corradi M, Mutti A. [Sleep disorders, risk of accidents and traffic accidents in a group of drivers of public transport]. *G Ital Med Lav Ergon.* 2012;34(3 Suppl):353-6. Epub 2013/02/15. Disturbi del sonno, rischio infortunistico e incidenti stradali in un gruppo di autisti di mezzi pubblici.
59. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging.* 2012;29(5):359-76. Epub 2012/05/04.
60. Rosso GL, Feola M, Rubinetto MP, Petti N, Rubinetto L. [Professional drivers and psychoactive substances consumption: results from medical surveillance at the workplace in Piedmont region]. *G Ital Med Lav Ergon.* 2011;33(3 Suppl):203-6. Epub 2011/07/01. Guida professionale e consumo di sostanze stupefacenti, risultati relativi ala sorveglianza sanitaria nella regione Piemonte.
61. Trucco M, Rebolledo P, Gonzalez X, Correa A, Bustamante M. [Recent alcohol and drug consumption in victims of work related accidents]. *Rev Med Chil.* 1998;126(10):1262-7. Epub 1999/02/25. Consumo reciente de alcohol y drogas en accidentes del trabajo.
62. Eby EM, Hogan DB, Fung TS. Potential adverse outcomes of psychotropic and narcotic drug use in Canadian seniors. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(7):857-63. Epub 1997/07/01.
63. Neutel CI, Hirdes JP, Maxwell CJ, Patten SB. New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor. *Age Ageing.* 1996;25(4):273-8. Epub 1996/07/01.
64. Tiplady B, Hiroz J, Holmes L, Drummond G. Errors in performance testing: a comparison of ethanol and temazepam. *J Psychopharmacol.* 2003;17(1):41-9. Epub 2003/04/12.
65. Drake CL, Roehrs T, Roth T. Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depress Anxiety.* 2003;18(4):163-76. Epub 2003/12/09.

66. Touitou Y. [Sleep disorders and hypnotic agents: medical, social and economical impact]. *Ann Pharm Fr.* 2007;65(4):230-8. Epub 2007/07/27. Troubles du sommeil et hypnotiques: impacts médicaux et socio-économiques.
67. Blalock SJ, Casteel C, Roth MT, Ferreri S, Demby KB, Shankar V. Impact of enhanced pharmacologic care on the prevention of falls: a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(5):428-40. Epub 2011/02/22.
68. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibanez L, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(1):24-31. Epub 2012/05/09.
69. Larrieu S, Peres K, Letenneur L, Berr C, Dartigues JF, Ritchie K, et al. Relationship between body mass index and different domains of disability in older persons: the 3C study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(12):1555-60. Epub 2004/08/18.
70. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone.* 2000;2(5):1-15. Epub 2000/06/30.
71. Skolbekken JA. The risk epidemic in medical journals. *Soc Sci Med.* 1995;40(3):291-305. Epub 1995/02/01.
72. Yacoubian GS, Jr. Correlates of benzodiazepine use among a sample of arrestees surveyed through the Arrestee Drug Abuse Monitoring (ADAM) Program. *Subst Use Misuse.* 2003;38(1):127-39. Epub 2003/02/27.
73. Boussairi A, Dupeyron JP, Hernandez B, Delaitre D, Beugnet L, Espinoza P, et al. Urine benzodiazepines screening of involuntarily drugged and robbed or raped patients. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(6):721-4. Epub 1996/01/01.
74. Saito T, Takeichi S, Nakajima Y, Yukawa N, Osawa M. A case of homicidal poisoning involving several drugs. *J Anal Toxicol.* 1997;21(7):584-6. Epub 1997/12/17.
75. Edlund MJ, Belin TR, Tang L. Geographic variation in alcohol, drug, and mental health services utilization: what are the sources of the variation? *J Ment Health Policy Econ.* 2006;9(3):123-32. Epub 2006/10/13.
76. Pepin G. [Analytical, toxicological and forensic aspects of drug-facilitated crimes: 10 years of experience]. *Ann Pharm Fr.* 2010;68(2):61-75. Epub 2010/05/04. Aspects analytique, toxicologique, judiciaire de la soumission chimique : dix ans d'expérience.
77. Fischer B, Bibby M, Bouchard M. The global diversion of pharmaceutical drugs non-medical use and diversion of psychotropic prescription drugs in North America: a review of sourcing routes and control measures. *Addiction.* 2010;105(12):2062-70. Epub 2010/09/16.

78. Kintz P, Villain M, Ludes B. Testing for the undetectable in drug-facilitated sexual assault using hair analyzed by tandem mass spectrometry as evidence. *Ther Drug Monit.* 2004;26(2):211-4. Epub 2004/07/02.
79. Bosman IJ, Verschraagen M, Luthof KJ. Toxicological findings in cases of sexual assault in the Netherlands. *J Forensic Sci.* 2011;56(6):1562-8. Epub 2011/08/11.
80. Hurley M, Parker H, Wells DL. The epidemiology of drug facilitated sexual assault. *J Clin Forensic Med.* 2006;13(4):181-5. Epub 2006/04/04.
81. Rainn. Statistics. [cited 2013].
82. Dowd SM, Strong MJ, Janicak PG, Negrusz A. The behavioral and cognitive effects of two benzodiazepines associated with drug-facilitated sexual assault. *J Forensic Sci.* 2002;47(5):1101-7. Epub 2002/10/02.
83. Negrusz A, Gaensslen RE. Analytical developments in toxicological investigation of drug-facilitated sexual assault. *Anal Bioanal Chem.* 2003;376(8):1192-7. Epub 2003/04/19.
84. Cheze M, Duffort G, Deveaux M, Pepin G. Hair analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in toxicological investigation of drug-facilitated crimes: report of 128 cases over the period June 2003-May 2004 in metropolitan Paris. *Forensic Sci Int.* 2005;153(1):3-10. Epub 2005/06/01.
85. Lister RG. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985;9(1):87-94. Epub 1985/01/01.
86. Beracochea D. Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *ScientificWorldJournal.* 2006;6:1460-5. Epub 2006/11/23.
87. Curran HV, Gorenstein C. Differential effects of lorazepam and oxazepam on priming. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8(1):37-42. Epub 1993/01/01.
88. Bishop KI, Curran HV. Psychopharmacological analysis of implicit and explicit memory: a study with lorazepam and the benzodiazepine antagonist flumazenil. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;121(2):267-78. Epub 1995/09/01.
89. Pompeia S, Bueno OF, Tufik S. Lorazepam should no longer be used as a prototypical benzodiazepine. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;169(2):211-2. Epub 2003/05/30.
90. Giersch A, Boucart M, Elliott M, Vidailhet P. Atypical behavioural effects of lorazepam: clues to the design of novel therapies? *Pharmacol Ther.* 2010;126(1):94-108. Epub 2010/02/09.
91. Curran HV. Benzodiazepines, memory and mood: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;105(1):1-8. Epub 1991/01/01.

92. Kintz P, Villain M, Dumestre-Toulet V, Ludes B. Drug-facilitated sexual assault and analytical toxicology: the role of LC-MS/MS A case involving zolpidem. *J Clin Forensic Med.* 2005;12(1):36-41. Epub 2005/03/15.
93. Saias T, Gallarda T. [Paradoxical aggressive reactions to benzodiazepine use: a review]. *Encephale.* 2008;34(4):330-6. Epub 2008/10/17. Reactions d'agressivite sous benzodiazepines: une revue de la litterature.
94. Wani ZA, Dhar SA, Hussain A, Qureshi W. The unreported morbidity of suicidal poisonings during an insurgency: a 16-year Kashmir experience. *Trop Doct.* 2008;38(3):170-1. Epub 2008/07/17.
95. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA.* 2005;294(16):2064-74. Epub 2005/10/27.
96. Costa Santos J. Suicídio e Autópsia Psicológica; Estudo compreensivo e redifinição das estratégias de categorização das mortes auto-infligidas. Lisboa: Faculdade de Medicina 1998.
97. Viana AG, Trent L, Tull MT, Heiden L, Damon JD, Hight TL, et al. Non-medical use of prescription drugs among Mississippi youth: constitutional, psychological, and family factors. *Addict Behav.* 2012;37(12):1382-8. Epub 2012/07/12.
98. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA.* 2013;309(7):657-9. Epub 2013/02/21.
99. Ribeiro C. Revisão de suicídios com tranquilizantes. 2005; Available from: <http://WWW.psiqweb.med>.
100. Chodorowski Z, Sein Anand J. [Suicidal poisoning with benzodiazepines]. *Przegl Lek.* 1997;54(6):416-9. Epub 1997/01/01. Samobojcze zatrucie benzodiazepinami.
101. Moss AH, Holley JL, Davison SN, Dart RA, Germain MJ, Cohen L, et al. Palliative care. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(1):172-3. Epub 2004/01/09.
102. Xavier M, Barahona B, Batalim P, Matos CJ, Domingos E, Freitas F, et al. [Use of antipsychotic drugs. A multicentric study of inpatients with acute psychotic disorders]. *Acta Med Port.* 2004;17(4):257-64. Epub 2005/06/09. Utilizacao de farmacos antipsicoticos. Estudo Multicentrico de Individuos Hospitalizados por Perturbacao Psicotica Aguda.
103. Serfaty M, Masterton G. Fatal poisonings attributed to benzodiazepines in Britain during the 1980s. *Br J Psychiatry.* 1993;163:386-93. Epub 1993/09/01.
104. Fanton L, Bevalot F, Schoendorff P, Lalliard S, Jdeed K, Malicier D. Toxicologic aspects of deaths due to falls from height. *Am J Forensic Med Pathol.* 2007;28(3):262-6. Epub 2007/08/28.

105. Voaklander DC, Rowe BH, Dryden DM, Pahal J, Saar P, Kelly KD. Medical illness, medication use and suicide in seniors: a population-based case-control study. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(2):138-46. Epub 2008/01/15.
106. Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol*. 1997;7(8):568-74. Epub 1997/12/31.
107. Ticehurst S, Carter GL, Clover KA, Whyte IM, Raymond J, Fryer J. Elderly patients with deliberate self-poisoning treated in an Australian general hospital. *Int Psychogeriatr*. 2002;14(1):97-105. Epub 2002/07/04.
108. Dart A. Toxic levels of some benzodiazepines. *Ann Emerg Med*. 2004.
109. Schwilke EW, Sampaio dos Santos MI, Logan BK. Changing patterns of drug and alcohol use in fatally injured drivers in Washington State. *J Forensic Sci*. 2006;51(5):1191-8. Epub 2006/10/05.
110. Cheng JY, Chan DT, Mok VK. An epidemiological study on alcohol/drugs related fatal traffic crash cases of deceased drivers in Hong Kong between 1996 and 2000. *Forensic Sci Int*. 2005;153(2-3):196-201. Epub 2005/09/06.
111. Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, Chu M, Caplehorn JR, Robertson MD, et al. The incidence of drugs in drivers killed in Australian road traffic crashes. *Forensic Sci Int*. 2003;134(2-3):154-62. Epub 2003/07/10.
112. Carmen del Rio M, Gomez J, Sancho M, Alvarez FJ. Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000. *Forensic Sci Int*. 2002;127(1-2):63-70. Epub 2002/07/06.
113. Seymour A, Oliver JS. Role of drugs and alcohol in impaired drivers and fatally injured drivers in the Strathclyde police region of Scotland, 1995-1998. *Forensic Sci Int*. 1999;103(2):89-100. Epub 1999/09/11.
114. Deveaux M, Marson JC, Goldstein P, Lhermitte M, Gosset D, Muller PH. [Alcohol and psychotropic drugs in fatal traffic accidents (the Nord-Pas-de-Calais region, France)]. *Acta Med Leg Soc (Liege)*. 1990;40:61-70. Epub 1990/01/01. Alcool et psychotropes dans les accidents mortels de la circulation (region Nord-Pas de Calais, France).
115. Legrand SA, Houwing S, Hagenzieker M, Verstraete AG. Prevalence of alcohol and other psychoactive substances in injured drivers: comparison between Belgium and The Netherlands. *Forensic Sci Int*. 2012;220(1-3):224-31. Epub 2012/04/10.
116. Drummer OH, Kourtis I, Beyer J, Tayler P, Boorman M, Gerostamoulos D. The prevalence of drugs in injured drivers. *Forensic Sci Int*. 2012;215(1-3):14-7. Epub 2011/03/08.

117. Ch'ng CW, Fitzgerald M, Gerostamoulos J, Cameron P, Bui D, Drummer OH, et al. Drug use in motor vehicle drivers presenting to an Australian, adult major trauma centre. *Emerg Med Australas.* 2007;19(4):359-65. Epub 2007/07/28.
118. Giovanardi D, Castellana CN, Pisa S, Poppi B, Pinetti D, Bertolini A, et al. Prevalence of abuse of alcohol and other drugs among injured drivers presenting to the emergency department of the University Hospital of Modena, Italy. *Drug Alcohol Depend.* 2005;80(1):135-8. Epub 2005/06/02.
119. Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int.* 2003;133(1-2):79-85. Epub 2003/05/14.
120. Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, White JM, White MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part ii: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev.* 2000;32(5):623-32. Epub 2000/07/25.
121. Lillsunde P, Korte T, Michelson L, Portman M, Pikkarainen J, Seppala T. Drugs usage of drivers suspected of driving under the influence of alcohol and/or drugs. A study of one week's samples in 1979 and 1993 in Finland. *Forensic Sci Int.* 1996;77(1-2):119-29. Epub 1996/01/12.
122. Stoduto G, Vingilis E, Kapur BM, Sheu WJ, McLellan BA, Liban CB. Alcohol and drug use among motor vehicle collision victims admitted to a regional trauma unit: demographic, injury, and crash characteristics. *Accid Anal Prev.* 1993;25(4):411-20. Epub 1993/08/01.
123. Christensen LQ, Nielsen LM, Nielsen SL. Traffic accidents and drivers suspected for drug influence. *Forensic Sci Int.* 1990;45(3):273-80. Epub 1990/04/01.
124. Hou CC, Chen SC, Tan LB, Chu WY, Huang CM, Liu SY, et al. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle crash injuries in southern Taiwan. *Prev Sci.* 2012;13(1):36-42. Epub 2011/08/17.
125. Meuleners LB, Duke J, Lee AH, Palamara P, Hildebrand J, Ng JQ. Psychoactive medications and crash involvement requiring hospitalization for older drivers: a population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(9):1575-80. Epub 2011/09/03.
126. Orriols L, Philip P, Moore N, Castot A, Gadegbeku B, Delorme B, et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(4):595-601. Epub 2011/03/04.
127. Gibson JE, Hubbard RB, Smith CJ, Tata LJ, Britton JR, Fogarty AW. Use of self-controlled analytical techniques to assess the association between use of prescription

medications and the risk of motor vehicle crashes. *Am J Epidemiol.* 2009;169(6):761-8. Epub 2009/02/03.

128. Dubois S, Bedard M, Weaver B. The impact of benzodiazepines on safe driving. *Traffic injury prevention.* 2008;9(5):404-13. Epub 2008/10/07.

129. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Morland J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med.* 2008;9(8):818-22. Epub 2008/01/30.

130. Smink BE, Ruiters B, Lusthof KJ, de Gier JJ, Uges DR, Egberts AC. Drug use and the severity of a traffic accident. *Accid Anal Prev.* 2005;37(3):427-33. Epub 2005/03/24.

131. Movig KL, Mathijssen MP, Nagel PH, van Egmond T, de Gier JJ, Leufkens HG, et al. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid Anal Prev.* 2004;36(4):631-6. Epub 2004/04/20.

132. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 1998;352(9137):1331-6. Epub 1998/11/05.

133. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinar G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA.* 1997;278(1):27-31. Epub 1997/07/02.

134. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol.* 1995;5(3):239-44. Epub 1995/05/01.

135. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol.* 1992;136(7):873-83. Epub 1992/10/01.

136. Meskali M, Berthelon C, Marie S, Denise P, Bocca ML. Residual effects of hypnotic drugs in aging drivers submitted to simulated accident scenarios: an exploratory study. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;207(3):461-7. Epub 2009/10/03.

137. dos Santos FM, Goncalves JC, Caminha R, da Silveira GE, Neves CS, Gram KR, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of psychomotor impairment induced by oral clonazepam in healthy volunteers. *Ther Drug Monit.* 2009;31(5):566-74. Epub 2009/09/05.

138. Smink BE, Lusthof KJ, de Gier JJ, Uges DR, Egberts AC. The relation between the blood benzodiazepine concentration and performance in suspected impaired drivers. *J Forensic Leg Med.* 2008;15(8):483-8. Epub 2008/10/18.

139. Leufkens TR, Vermeeren A, Smink BE, van Ruitenbeek P, Ramaekers JG. Cognitive, psychomotor and actual driving performance in healthy volunteers after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191(4):951-9. Epub 2007/01/16.

140. Berthelon C, Bocca ML, Denise P, Pottier A. Do zopiclone, zolpidem and flunitrazepam have residual effects on simulated task of collision anticipation? *J Psychopharmacol*. 2003;17(3):324-31. Epub 2003/09/30.
141. Birkler RI, Telving R, Ingemann-Hansen O, Charles AV, Johannsen M, Andreasen MF. Screening analysis for medicinal drugs and drugs of abuse in whole blood using ultra-performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (UPLC-TOF-MS)--toxicological findings in cases of alleged sexual assault. *Forensic Sci Int*. 2012;222(1-3):154-61. Epub 2012/07/10.
142. Questel F, Sec I, Sicot R, Pourriat JL. [Drug-facilitated crimes: prospective data collection in a forensic unit in Paris]. *Presse Med*. 2009;38(7-8):1049-55. Epub 2009/03/13. Soumission chimique: administration de psychotropes a l'insu d'une victime a des fins d'agression Etude prospective de 52 cas au sein d'une unite medico-judiciaire.
143. Majumder MM, Basher A, Faiz MA, Kuch U, Pogoda W, Kauert GF, et al. Criminal poisoning of commuters in Bangladesh: prospective and retrospective study. *Forensic Sci Int*. 2008;180(1):10-6. Epub 2008/08/12.
144. Ahlm K, Saveman BI, Bjornstig U. Drowning deaths in Sweden with emphasis on the presence of alcohol and drugs - a retrospective study, 1992-2009. *BMC Public Health*. 2013;13:216. Epub 2013/03/19.
145. Tormey WP, Moore T. Poisonings and clinical toxicology: a template for Ireland. *Ir J Med Sci*. 2013;182(1):17-23. Epub 2012/05/15.
146. Austin AE, van den Heuvel C, Byard RW. Causes of community suicides among indigenous South Australians. *J Forensic Leg Med*. 2011;18(7):299-301. Epub 2011/09/13.
147. Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC, 3rd, Ward MK. Toxicologic findings in suicide: a 10-year retrospective review of Kentucky medical examiner cases. *Am J Forensic Med Pathol*. 2006;27(2):106-12. Epub 2006/06/02.
148. Carlsten A, Waern M, Holmgren P, Allebeck P. The role of benzodiazepines in elderly suicides. *Scand J Public Health*. 2003;31(3):224-8. Epub 2003/07/10.
149. Mendelson WB, Rich CL. Sedatives and suicide: the San Diego study. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;88(5):337-41. Epub 1993/11/01.
150. Pichot MH, Auzepy P, Richard C. [Acute drug poisoning in suicidal elderly patients 70 years' old and over. 92 cases in a medical ICU]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1990;141(5):429-30. Epub 1990/01/01. Les intoxications aiguës volontaires des personnes âgées de 70 ans et plus. Quatre-vingt douze cas observés en unité lourde de Réanimation.
151. Lund C, Drottning P, Stiksrud B, Vahabi J, Lyngra M, Ekeberg I, et al. A one-year observational study of all hospitalized acute poisonings in Oslo: complications, treatment and sequelae. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20:49. Epub 2012/07/26.

152. Sorodoc V, Jaba IM, Lionte C, Mungiu OC, Sorodoc L. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(12):1896-903. Epub 2011/03/24.
153. Ahmadi A, Pakravan N, Ghazizadeh Z. Pattern of acute food, drug, and chemical poisoning in Sari City, Northern Iran. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29(9):731-8. Epub 2010/02/11.
154. Islambulchilar M, Islambulchilar Z, Kargar-Maher MH. Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. *Hum Exp Toxicol*. 2009;28(4):185-90. Epub 2009/09/08.
155. Tournier M, Grolleau A, Cougnard A, Verdoux H, Molimard M. The prognostic impact of psychotropic drugs in intentional drug overdose. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(2):51-6. Epub 2009/03/25.
156. Caballero Valles PJ, Dorado Pombo S, Yubero Salgado L, Torres Pacho N, Ibero Esparza C, Cantero Bengoechea J. Epidemiologic survey of acute poisoning in the south area of the community of Madrid: the VEIA 2000 study. *An Med Interna*. 2004.
157. Khurram M, Mahmood N. Deliberate self-poisoning: experience at a medical unit. *J Pak Med Assoc*. 2008;58(8):455-7. Epub 2008/10/01.
158. Hovda KE, Bjornaas MA, Skog K, Opdahl A, Drottning P, Ekeberg O, et al. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46(1):35-41. Epub 2008/01/02.
159. Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self drug-poisonings over a 10-year period. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23(11):507-11. Epub 2005/01/01.
160. Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Saiz-Ruiz J, de Leon J. How safe are psychiatric medications after a voluntary overdose? *Eur Psychiatry*. 2002;17(8):466-70. Epub 2002/12/31.
161. Borna P, Ekedahl A, Alsen M, Traskman-Bendz L. Self-poisonings with drugs by adolescents in the Lund catchment area. *Nord J Psychiatry*. 2001;55(5):325-8. Epub 2002/02/13.
162. Prkacin I, Vujanic S, Dabo N, Palcic I, Naumovski-Mihalic S. Cases of acute poisoning admitted to Clinical Hospital Merkur in Zagreb in 1999. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2001;52(3):315-21. Epub 2002/01/05.
163. Bajo Bajo A, Santos Perez ME, Sanz Ortega F, Zapico Alvarez N, Okatsu KT, Garcia Perez A, et al. [An epidemiological study of acute intoxications and provision of medical-cabinet antidotes]. *An Med Interna*. 1999;16(6):285-9. Epub 1999/07/28. Estudio epidemiológico sobre intoxicaciones agudas y dotación de botiquines de antidotos.

164. Khan MM, Reza H. Benzodiazepine self-poisoning in Pakistan: implications for prevention and harm reduction. *J Pak Med Assoc.* 1998;48(10):293-5. Epub 1999/03/24.
165. Hall AK, Curry C. Changing epidemiology and management of deliberate self poisoning in Christchurch. *N Z Med J.* 1994;107(987):396-9. Epub 1994/10/12.
166. Alsen M, Ekedahl A, Lowenhielm P, Nimeus A, Regnell G, Traskman-Bendz L. Medicine self-poisoning and the sources of the drugs in Lund, Sweden. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89(4):255-61. Epub 1994/04/01.
167. Buchanan WJ. A year of intentional self poisoning in Christchurch. *N Z Med J.* 1991;104(923):470-2. Epub 1991/11/13.
168. Barraca de Ramos R, Alonso Calo L, del Busto Prado F, Ibarra Pelaez A, Alvarez Garcia AJ. Epidemiological approach to acute poisoning in Asturias. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 1991.
169. Berman ME, Jones GD, McCloskey MS. The effects of diazepam on human self-aggressive behavior. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;178(1):100-6. Epub 2004/08/19.
170. Gold KJ, Sen A, Schwenk TL. Details on suicide among US physicians: data from the National Violent Death Reporting System. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(1):45-9. Epub 2012/11/06.
171. Raja M, Azzoni A, Koukopoulos AE. Psychopharmacological treatment before suicide attempt among patients admitted to a psychiatric intensive care unit. *J Affect Disord.* 2009;113(1-2):37-44. Epub 2008/06/11.
172. Carlsten A, Waern M, Allebeck P. Suicides by drug poisoning among the elderly in Sweden 1969-1996. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1999;34(11):609-14. Epub 2000/01/29.
173. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf.* 2011;34(2):125-56. Epub 2011/01/21.
174. Bourin M. [The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients]. *Encephale.* 2010;36(4):340-7. Epub 2010/09/21. Les problemes poses par l'utilisation des benzodiazepines chez le patient age.
175. Chen IC, Hung DZ, Hsu CH, Wu ML, Deng JF, Chang CY, et al. Drug abuse-related accidents leading to emergency department visits at two medical centers. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(5):234-9. Epub 2012/05/29.
176. Wadsworth EJ, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. Psychotropic medication use and accidents, injuries and cognitive failures. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20(6):391-400. Epub 2005/08/18.

177. Roth T, Franklin M, Bramley TJ. The state of insomnia and emerging trends. *Am J Manag Care*. 2007;13(5 Suppl):S117-20. Epub 2007/12/06.
178. Becker PM. Pharmacologic and nonpharmacologic treatments of insomnia. *Neurol Clin*. 2005;23(4):1149-63. Epub 2005/10/26.
179. Garbarino S, Nobili L, Beelke M, Balestra V, Cordelli A, Ferrillo F. Sleep disorders and daytime sleepiness in state police shiftworkers. *Arch Environ Health*. 2002;57(2):167-73. Epub 2002/08/27.
180. Oster G, Huse DM, Adams SF, Imbimbo J, Russell MW. Benzodiazepine tranquilizers and the risk of accidental injury. *Am J Public Health*. 1990;80(12):1467-70. Epub 1990/12/01.
181. Sabra B, Johson R, Ricaute E. Benzodiazepine use in Pilots of Civil Aviation Accidents: 1990-2008. *J Forensic Sci*. 2011.
182. Ohshima T. A case of drug-facilitated sexual assault by the use of flunitrazepam. *J Clin Forensic Med*. 2006;13(1):44-5. Epub 2005/08/10.
183. Hall J, Goodall EA, Moore T. Alleged drug facilitated sexual assault (DFSA) in Northern Ireland from 1999 to 2005. A study of blood alcohol levels. *J Forensic Leg Med*. 2008;15(8):497-504. Epub 2008/10/18.
184. Villain M, Cheze M, Dumestre V, Ludes B, Kintz P. Hair to document drug-facilitated crimes: four cases involving bromazepam. *J Anal Toxicol*. 2004;28(6):516-9. Epub 2004/11/02.
185. Juhascik M, Le NL, Tomlinson K, Moore C, Gaensslen RE, Negrusz A. Development of an analytical approach to the specimens collected from victims of sexual assault. *J Anal Toxicol*. 2004;28(6):400-6. Epub 2004/11/02.
186. Kintz P, Villain M, Cirimele V, Pepin G, Ludes B. Windows of detection of lorazepam in urine, oral fluid and hair, with a special focus on drug-facilitated crimes. *Forensic Sci Int*. 2004;145(2-3):131-5. Epub 2004/09/29.
187. Cheze M, Villain M, Pepin G. Determination of bromazepam, clonazepam and metabolites after a single intake in urine and hair by LC-MS/MS. Application to forensic cases of drug facilitated crimes. *Forensic Sci Int*. 2004;145(2-3):123-30. Epub 2004/09/29.
188. Deveaux M, Cheze M, Pepin G. The role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) to test blood and urine samples for the toxicological investigation of drug-facilitated crimes. *Ther Drug Monit*. 2008;30(2):225-8. Epub 2008/03/28.
189. ElSohly MA, Gul W, Murphy TP, Avula B, Khan IA. LC-(TOF) MS analysis of benzodiazepines in urine from alleged victims of drug-facilitated sexual assault. *J Anal Toxicol*. 2007;31(8):505-14. Epub 2007/11/09.

190. Kintz P. Bioanalytical procedures for detection of chemical agents in hair in the case of drug-facilitated crimes. *Anal Bioanal Chem.* 2007;388(7):1467-74. Epub 2007/03/07.
191. Beynon CM, Sumnall HR, McVeigh J, Cole JC, Bellis MA. The ability of two commercially available quick test kits to detect drug-facilitated sexual assault drugs in beverages. *Addiction.* 2006;101(10):1413-20. Epub 2006/09/14.
192. Kintz P, Villain M, Cheze M, Pepin G. Identification of alprazolam in hair in two cases of drug-facilitated incidents. *Forensic Sci Int.* 2005;153(2-3):222-6. Epub 2005/09/06.
193. Stark MM, Wells D. Drug-mediated sexual assault. *J Clin Forensic Med.* 1999;6(1):53-5. Epub 2004/09/01.
194. Adamowicz P, Kala M. Date-rape drugs scene in Poland. *Przegl Lek.* 2005;62(6):572-5. Epub 2005/10/18.
195. McGregor MJ, Lipowska M, Shah S, Du Mont J, De Siato C. An exploratory analysis of suspected drug-facilitated sexual assault seen in a hospital emergency department. *Women Health.* 2003;37(3):71-80. Epub 2003/07/04.
196. Dorandeu AH, Pages CA, Sordino MC, Pepin G, Baccino E, Kintz P. A case in south-eastern France: a review of drug facilitated sexual assault in European and English-speaking countries. *J Clin Forensic Med.* 2006;13(5):253-61. Epub 2006/03/15.
197. Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC, 3rd. Suicide: a ten-year retrospective review of Kentucky medical examiner cases. *J Forensic Sci.* 2005;50(3):613-7. Epub 2005/06/04.
198. Dartiguenave C, Gentile M, Rouillon F, Lavallart B, Postel-Vinay N, Coquin Y, et al. [Control of depression and suicidal risk in the elderly patient]. *Rev Prat.* 2004;54(7):701-2. Epub 2004/07/16. Lutter contre la depression et le risque suicidaire du sujet age.
199. Macedo A, Fadel E, Mazmanian GM, de Montpreville V, German-Fattal M, Mussot S, et al. Heterotopic en bloc tracheobronchial transplantation with direct revascularization in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(6):1593-601. Epub 2004/06/03.
200. PJ C, P. D. The epidemiological surveillance of acute poisoning in 1997. *Rev Clin ESp.* 1999.
201. L F, S L. Toxicological aspects of deaths due to falls from height. *Am J forensic Med Pathol.* 2007.
202. Perret G, Flomenbaum M, La Harpe R. Suicides by fall from height in Geneva, Switzerland, from 1991 to 2000. *J Forensic Sci.* 2003;48(4):821-6. Epub 2003/07/25.
203. Carson HJ. Classes of drugs and their prevalence in multiple drug intoxication in suicides and accidents. *Leg Med (Tokyo).* 2008;10(2):92-5. Epub 2007/09/29.

204. Youssef NA, Rich CL. Does acute treatment with sedatives/hypnotics for anxiety in depressed patients affect suicide risk? A literature review. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20(3):157-69. Epub 2008/07/18.
205. Gaertner I, Gilot C, Heidrich P, Gaertner HJ. A case control study on psychopharmacotherapy before suicide committed by 61 psychiatric inpatients. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(2):37-43. Epub 2002/04/16.
206. Taiminen TJ. Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87(1):45-7. Epub 1993/01/01.
207. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):476-83. Epub 2012/05/09.
208. Michel K, Waeber V, Valach L, Arestegui G, Spuhler T. A comparison of the drugs taken in fatal and nonfatal self-poisoning. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90(3):184-9. Epub 1994/09/01.
209. Lund C, Teige B, Drottning P, Stiksrud B, Rui TO, Lyngra M, et al. A one-year observational study of all hospitalized and fatal acute poisonings in Oslo: epidemiology, intention and follow-up. *BMC Public Health*. 2012;12:858. Epub 2012/10/11.
210. Darke S, Duflou J, Torok M. Toxicology and circumstances of completed suicide by means other than overdose. *J Forensic Sci*. 2009;54(2):490-4. Epub 2009/02/18.
211. Schwarz UI, Ruder S, Krappweis J, Israel M, Kirch W. [Epidemiology of attempted suicide using drugs. An inquiry from the Dresden University Clinic]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(31-32):1669-73. Epub 2004/07/27. *Epidemiologie medikamentöser Parasuizide. Eine Erhebung aus dem Universitätsklinikum Dresden*.
212. Malone K, McCormack G, Malone JP. Non-fatal deliberate self-poisoning in Dublin's north inner city--an overview. *Ir Med J*. 1992;85(4):132-5. Epub 1992/12/01.
213. Youssef HA. Psychotropic drugs in suicidal patients: a comparison of psychotropic medications in attempters and completed suicides. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990;5(4):291-4. Epub 1990/10/01.
214. Carlsten A, Allebeck P, Brandt L. Are suicide rates in Sweden associated with changes in the prescribing of medicines? *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94(2):94-100. Epub 1996/08/01.