JÉSSICA PRISCILA DE SOUZA

**Álcool em sangue de vítimas de morte violenta
no município de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Profa. Dra. Elia Tamasso Espin Garcia
Caldini

SÃO PAULO
2018

JÉSSICA PRISCILA DE SOUZA

**Álcool em sangue de vítimas de morte violenta
no município de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Profa. Dra. Elia Tamasso Espin Garcia
Caldini

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 03 de outubro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

SÃO PAULO

2018

Dedico esta Dissertação a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para que fosse possível a conclusão desse trabalho assim como de todo Mestrado; em especial, à minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, em especial ao meu pai Carlos Roberto Colmenero de Souza, à minha mãe Sandra Regina e ao meu irmão Rafael, por toda a dedicação, amor, carinho, apoio e compreensão nos momentos que eu mais precisei, não apenas nestes anos dedicados ao mestrado, mas durante toda a minha vida.

Agradeço aos meus amigos, que de alguma forma, direta ou indiretamente, me ajudaram a concluir esta jornada de quatro anos, e aqueles que apesar de estarem longe estiveram sempre ao meu lado.

Agradeço a todos os professores das disciplinas cursadas neste período, e a Prof^a. Dr^a. Elia Garcia Caldini por me auxiliar a continuar esse processo e não ter permitido que fosse interrompido; também por toda sua paciência e dedicação ao longo destes últimos meses, permitindo que eu prossiga na área que mais me traz realização profissional, a carreira na docência.

Agradeço ao Dr. Marcelo Alves Ferreira, do Departamento de Patologia da FMUSP, pelo auxílio no tratamento estatístico dos dados.

Agradeço aos secretários do Programa Fisiopatologia Experimental da FMUSP, Igor Tolgyesi e Gisele Souza por todo auxílio técnico administrativo.

Agradeço a todos que fizeram e fazem parte do meu dia-a-dia e que me ajudaram de alguma forma alcançar todos os meus objetivos, apesar das dificuldades, sempre, através uma palavra amiga ou de um simples e sincero sorriso.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	6
1.1	Aspectos toxicológicos do álcool	6
1.2	Aspectos históricos e epidemiológicos do abuso de álcool	9
2	JUSTIFICATIVA	15
3	OBJETIVO	16
4	MATERIAL E MÉTODO	17
4.1	Casuística	17
4.2	Coleta das amostras biológicas	17
4.3	Coleta dos dados e das circunstâncias da morte	18
4.4	Dosagem de álcool etílico	18
4.5	Parâmetros de validação do método	19
4.5.1	Linearidade	20
4.5.2	Precisão intra e inter ensaio	23
4.5.3	Limite de detecção e limite de quantificação	25
4.5.4	Robustez	26
4.6	Condições cromatográficas	27
4.7	Metodologia de análise de dados	29
5	RESULTADOS	30
5.1	Frequência de Homens e Mulheres Positivos para Álcool	30
5.2	Idade dos Homens e Mulheres da Amostra	30
5.3	Idade e Positividade da Amostra	31
5.4	Concentração Alcoólica no Sangue em Homens e Mulheres	34
5.5	Concentração Alcoólica no Sangue em relação à idade	35
5.6	Frequência de Indivíduos em faixas de Concentração Alcoólica	36
5.7	Frequência de tipos de morte: homicídio, suicídio e acidente de trânsito	38
5.8	Concentração Alcoólica no Sangue em relação ao tipo de morte	40
5.9	Frequência de tipos de causa da morte	41
5.10	Alcoolemia e tipos de causa da morte	43
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÃO	54
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

RESUMO

Souza JP. *Álcool em sangue de vítimas de morte violenta no município de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

O álcool é uma das substâncias psicoativas mais consumidas pela sociedade por ser de uso lícito, amplamente disponível e de baixo custo. Já foi bem estabelecido que o uso nocivo de álcool está intimamente relacionado com a violência, acarretando um número elevado de doenças relacionadas ao seu consumo, bem como com mortes violentas especialmente entre jovens. São várias as evidências científicas de sua participação nos homicídios, suicídios, violência doméstica, crimes sexuais, atropelamentos e acidentes envolvendo motoristas alcoolizados. Apesar de que esforços têm sido bem-sucedidos na redução do número de mortes atribuíveis ao álcool em vários países, lesões atribuídas ao álcool continuam sendo um problema de saúde pública. No Brasil, apesar de apresentar números expressivos de mortes violentas, ainda são poucos os estudos para nortear decisões governamentais e políticas públicas voltadas ao problema. Assim sendo, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência do uso de álcool entre vítimas de morte violenta na cidade de São Paulo, através da dosagem de álcool no sangue. Foram coletadas amostras de 369 vítimas de morte violenta necropsiadas no Instituto Médico Legal do Estado de São Paulo (IML-SP). A dosagem alcoólica foi feita por cromatografia gasosa com técnica de separação por *headspace*. Os resultados mostram que 34.7% das vítimas haviam consumido álcool. Da amostra total 36.2% dos homens e 27.7% das mulheres haviam consumido álcool. A alcoolemia média foi 1,004 g/L nos homens e 0,767 g/L para as mulheres. Foram feitas associações entre a prevalência e a alcoolemia apresentada para homicídio, atropelamento e acidente de trânsito e diferentes causas de morte, como atropelamento, colisão, enforcamento, intoxicação, ferimentos por arma branca ou de fogo). Discute-se a aplicação desses resultados epidemiológicos para nortear a implantação de políticas públicas de prevenção.

Descritores: concentração alcoólica no sangue; violência; causas de morte; toxicologia forense; análise química do sangue; cromatografia.

ABSTRACT

Souza JP. *Blood alcohol concentration of victims of violent death in the city of São Paulo* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Alcohol is one of the psychoactive substances most consumed by society as it is of lawful use, widely available and inexpensive. It has been well established that the harmful use of alcohol is closely related to violence, leading to a high number of diseases related to its use, as well as violent deaths, especially among young people. There are several scientific evidences of its participation in homicides, suicides, domestic violence, sexual crimes, run-over incidents and accidents involving alcoholic drivers. Alcohol-related injuries remain a major public health problem. In Brazil, despite its significant numbers of violent deaths, there are still few studies to guide government decisions and public policies focused on the problem. Thus, the aim of this study was to evaluate the prevalence of alcohol use among victims of violent death in the country's largest metropolis, the city of São Paulo, by the measurement of alcohol in the blood. Samples were collected from 369 victims of necropsied violent death victims at the Legal Medical Institute of the State of São Paulo (IML-SP). The alcoholic dosage was obtained by gas chromatography with headspace separation technique. Demographic data of the victims were obtained as well as data related to the circumstances of the deaths. The results show that 34.7% of the victims had consumed alcohol. Of the total sample, 36.2% of the men and 27.7% of the women had consumed alcohol. The alcoholic dosage was, on average 1,004 g/L in men e 0,767 g/L for women. Associations were tested between the blood alcoholic concentration and the type of injury (homicide, suicide, traffic-related) and methods that caused the injury like firearms, vehicle crash, hanging, intoxication, sharp weapons or other presented by the victims. We discuss the application of these epidemiological results to guide the implementation of public policies to prevent violence.

Descriptors: blood alcohol content; violence; cause of death; forensic toxicology; blood chemical analysis; chromatography

1 INTRODUÇÃO

O álcool é considerado uma das drogas que mais causa prejuízos físicos, dependência e danos sociais. Suas propriedades psicofarmacológicas podem aumentar a agressividade e diminuir a capacidade de julgamento (Nutt *et al.*, 2007; Graham & Livingston, 2011). Também aumenta a probabilidade de respostas agressivas do indivíduo na presença de uma provocação (Exum, 2002). Por se tratar de droga lícita, ser amplamente disponível e apresentar baixo custo, é uma das substâncias psicoativas mais consumidas pela sociedade.

1.1 ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO ÁLCOOL

O etanol ou álcool etílico, é a droga mais utilizada pelo homem. A dependência da substância, conhecida como alcoolismo ou etilismo, é considerada um dos maiores problemas de saúde pública e acomete cerca de 10% da população brasileira (Brasileiro-Filho, 2011; Ministério da Saúde, 2013).

O etanol é uma substância redutora de densidade 0,8 g/L, ponto de ebulição 78,5°C, solúvel em água em todas as proporções e sua fórmula química é $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (Rang *et al.*, 2007). É um composto que altera a atividade mental, sendo capaz de provocar surtos psicóticos, alucinações e delírios. As principais manifestações clínicas apresentadas após o consumo do etanol são perda de inibição, prolongamento do tempo de reação, nistagmo, diplopia, disatria e ataxia (Brasileiro-Filho, 2011).

O abuso de substâncias psicoativas é o uso de substâncias que levam a um prejuízo de forma recorrente. A dependência destas substâncias acontece quando o uso se torna compulsivo, levando a ambas as dependências, física e psicológica (Rang *et al.*, 2007).

Após administrações repetidas, tem-se uma diminuição do efeito farmacológico da substância conhecido como tolerância. Quando há suspensão da administração da substância são observados sintomas físicos e psicológicos, que podem durar de dias a semanas, caracterizando a síndrome de abstinência (Rang *et al.*, 2007).

Quando o etanol é absorvido pelo trato gastrointestinal e passa a ser circulante na corrente sanguínea exerce uma ação tóxica principalmente no fígado e no nervoso central. Na intoxicação aguda, as alterações psicológicas e neurológicas vão aumentando conforme o aumento da ingestão da substância, levando por fim a depressão respiratória, que ocorre com concentrações plasmáticas próximas a 500 mg/dL, sendo assim, fatal (Brasileiro-Filho , 2011).

As principais alterações psíquicas comportamentais sob efeito do etanol são prolixidade, afetividade ou agressividade exaltadas, fala incoerente, voz pastosa, descuido da aparência pessoal, perda de autocrítica e do senso moral (Brasileiro-Filho , 2011).

As alterações fisiológicas descritas são hiperemia da conjuntiva ocular, aumento da vacuidade estomacal, debilidade das funções digestivas, sensação de ardor no epigástrico e secura na boca, náuseas, vômitos e as vezes diarreia (Brasileiro-Filho , 2011).

A hipoglicemia após o consumo de álcool acontece pela diminuição da ingestão de açúcares, diminuição de reservas de glicogênio hepático e pela falta de gliconeogênese secundária a depleção de NAD (um cofator para a enzima metabolizadora do etanol, a álcool desidrogenase) (Goldman & Ausiello, 2010).

A obnubilação e o acúmulo de ácido β -hidroxibutírico e ácido láctico são as principais características da cetoacidose alcoólica, devido ao comprometimento da oxidação dos ácidos graxos induzido pelo etanol, que aparece juntamente com vômito e desidratação (Goldman & Ausiello; 2010).

Ainda não são completamente elucidados os mecanismos moleculares atuantes na intoxicação aguda por etanol. Porém, sabe-se que um dos seus efeitos é abrir os canais de cloro que se associam aos receptores para o neurotransmissor de ação inibidora do GABA (ácido gama-aminobutírico). Não está claro se o etanol atua diretamente nos canais de cloro ou se potencializa a ação de agonistas que atuam em receptores gabaérgicos (Brasileiro-Filho , 2011).

São descritas algumas lesões no sistema nervoso central (SNC) pela intoxicação alcoólica aguda. São lesões inespecíficas como edema cerebral acentuado, congestão da leptomeninge e hemorragias petequiais múltiplas no tecido nervoso. Por ser lipossolúvel, o álcool tem a tendência de saturar tecidos, predominantemente o cérebro, e a concentração do etanol na corrente sanguínea é diretamente ligada com os efeitos tóxicos do etanol (Brasileiro-Filho , 2011).

1.2. ASPECTOS HISTÓRICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO ABUSO DE ÁLCOOL

Registros arqueológicos descrevem indícios do consumo de álcool desde aproximadamente 6000 a.C. Acredita-se que o seu início foi na Índia, posteriormente chegando ao Egito e Grécia, expandindo até a civilização mediterrânea e atingindo todo o Império Romano. Desde a antiguidade, o álcool foi motivo cantado em prosa e verso, por poetas e em estudos medicinais (Andrade; Espinheira, 2006).

Mesmo antes da chegada dos portugueses ao Brasil, já era um costume indígena a produção de uma bebida a partir da fermentação da mandioca, conhecida como cauim, utilizada nas tradicionais tribos em rituais e festas. Os portugueses já conheciam o vinho e a cerveja e, posteriormente, aprenderam a fazer a cachaça ou aguardente de cana, obtida a partir do processo de fermentação de um melaço da cana-de-açúcar e destilada em alambique de barro ou cobre (Andrade; Espinheira, 2006).

O teor alcoólico expresso em porcentagem por volume (% vol) é um dos mais antigos parâmetros e a dosagem pode ser realizada por empresas e laboratórios especializados. A partir da criação do Mercado Comum Europeu, a indicação do teor alcoólico usando o símbolo % vol. tornou-se obrigatória no rótulo de bebidas alcoólicas em toda a União Europeia e em vários países (Lachenmeier *et al.*, 2010).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), no mundo, a cada ano, o uso prejudicial do álcool causa cerca de 3,3 milhões de mortes (5,9% de todas as mortes) e 5,1% das doenças são atribuídas ao consumo do álcool. No

grupo etário de 20 a 39 anos, aproximadamente 25% do total de mortes são associadas ao consumo de bebidas alcoólicas. O álcool é o terceiro maior causador de doenças no mundo, o primeiro nas Américas e o segundo maior na Europa (OMS, 2014).

Nos Estados Unidos, o uso de álcool acarreta cerca de 4% de todas as mortes de homens e 1,5% das mulheres. Sabe-se que 23% das mortes violentas, especialmente entre os jovens, são atribuídas, pelo menos em parte, ao consumo dessa substância. Ainda que tenha havido uma redução do número de mortes atribuíveis ao uso de álcool nos últimos 20 anos, as lesões atribuídas ao álcool continuam sendo um grande problema de saúde pública nos Estados Unidos e no mundo (Keyes *et al.*, 2012).

O álcool está no topo da lista de substâncias tóxicas de interesse médico-legal pela simples razão de que indivíduos embriagados estão envolvidos em muitos acidentes fatais, mortes traumáticas, suicídios, crimes violentos e comportamento antissocial em geral (Kassasbeh *et al.*, 2011).

Na Rússia pós-soviética, entre 1990 e 2001, durante a transição política, mais de 30% de todas as mortes foram atribuídas direta ou indiretamente ao uso nocivo de álcool etílico, o que significa mais de 7 milhões de mortes mortais, incluindo tanto homicídios como suicídios, e também mortes devido a problemas cardiovasculares. Embora seja um contribuinte relativamente incomum de morte relacionada com o álcool em outras partes do mundo, as mortes por envenenamento acidental por essa substância são comuns na Rússia (Stickley *et al.*, 2007).

O consumo excessivo de bebidas alcoólicas também está intimamente ligado à tentativa ou consumação de suicídios (Poikolainen, 1995; Rossow & Amundsen, 1995; Sjogren *et al.*, 2000; Mann *et al.*, 2005; Kolves *et al.*, 2006; Rudd *et al.*, 2006; Jones *et al.*, 2013). Em um estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou-se que o risco de um indivíduo dependente de etanol de cometer suicídio é nove vezes maior em comparação com a população geral (Kaplan *et al.*, 2013). Na Suécia, 34% das vítimas de suicídio apresentaram alcoolemia positiva, sendo 71% homens e 29% mulheres (Holmgren & Jones, 2010).

Jones e colaboradores, em 2013, mostraram que na Suécia, 30% das vítimas de suicídio por enforcamento tinham alcoolemia positiva, com uma concentração média de 1,39 g/L.

Existe ampla evidência de que o consumo de álcool prejudica a habilidade de conduzir veículos automotores, sendo responsável por uma proporção substancial dos acidentes de trânsito, inclusive com mortes, em todo o mundo (Kelly *et al.*, 2004; Gjerde *et al.*, 2011; Taylor & Rehm, 2012; Fell & Voas, 2013). Verificou-se que o risco relativo de se envolver em um acidente de trânsito fatal entre motoristas com alcoolemia entre 0,5 e 0,8 g/L é no mínimo sete vezes maior do que entre motoristas sóbrios (Fell & Voas, 2014).

No Brasil, dentre as principais substâncias depressoras do Sistema Nervoso Central (SNC), o álcool etílico é o mais consumido. O seu uso, sendo regular ou não, é prevalente na população brasileira, sendo aceito e até mesmo incentivado pela sociedade (Bastos *et al.*, 2008; Wagner & Andrade, 2008).

O II Levantamento Domiciliar sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas indica que 74,6% da população brasileira consumiram álcool durante sua vida, sendo que 12,3% são dependentes e 7,3% já se envolveram em situações de risco físico. Os levantamentos nacionais, realizados em 2006 e 2012, indicam que o consumo pela população brasileira se manteve relativamente estável nesse período, com ao redor de 50% dos entrevistados relatando o uso de álcool no último ano (INPAD, 2013).

Neste cenário, ainda são poucos os estudos que relacionam a associação entre o uso de álcool com as mortes violentas, informações importantes para o conhecimento do problema. Algumas estimativas regionais realizadas no país apontam o envolvimento do consumo de etanol em ocorrências que levaram à morte (Modelli & Tauil, 2008; Trevisol *et al.*, 2011; Drumond *et al.*, 2014).

No Estado de São Paulo, alguns estudos foram realizados com dados coletados nos arquivos do Instituto Médico Legal do Estado de São Paulo (IML-SP). Após análise de 632 casos de suicídio, foi encontrada alcoolemia positiva em 37,1% dos homens e 20,1% das mulheres, sendo que a alcoolemia média para homens foi de 1,5 g/L e de 1,4 g/L para mulheres (Ponce *et al.*, 2008).

Em outro estudo, com 184 casos de vítimas de suicídio por enforcamento no ano de 2007, observou-se predominância de vítimas do sexo masculino (84,2%) e foi encontrada alcoolemia positiva em 37,5% das vítimas (41,3% em homens e 17,2% em mulheres). A alcoolemia para todos os casos positivos foi de $1,80 \pm 0,90$ g/L, o que é consistente com o comportamento auto-

destrutivo que pode levar ao suicídio, especialmente entre os homens (Zerbini *et al.*, 2012).

Em 2006, de 12.925 vítimas de mortes violentas necropsiadas no IML-SP, 36,9% apresentaram alcoolemia positiva, com média de 1,8 g/L. Destas, 45% foram vítimas de acidentes de trânsito, 36,9% de homicídio e 29,5% de suicídio (Sinagawa *et al.*, 2008). Das 3.256 vítimas de acidentes de trânsito (colisões e atropelamentos) 45,0% das vítimas em colisões de veículos apresentaram alcoolemia positiva, com média de 1,7 g/L e, das que faleceram por atropelamento, 43,5% se encontravam sob a influência do álcool no momento da morte, com média de concentração de álcool no sangue de 2,1 g/L (Leyton *et al.*, 2009).

Estudo realizado com vítimas necropsiadas no ano de 2005, na cidade de São Paulo, mostrou que, 39,4% das vítimas de acidentes de trânsito, tinham alcoolemia positiva, com concentração média de 1,72 g/L (Ponce *et al.*, 2011). Já, entre as vítimas de homicídio foi encontrada alcoolemia em 43% dos casos com média de 1,55 g/L (Andreuccetti *et al.*, 2009).

Estudos epidemiológicos são difíceis de realizar devido a vários fatores, como amostragem com viés, padronização dos métodos para quantidades grandes de análises, amostras biológicas padronizadas. e dificuldade na coleta dos dados correlatos. No Brasil, as informações sobre o uso de álcool por vítimas de morte violenta são limitadas aos dados obtidos de por exames toxicológicos realizados pelos Institutos Médico-Legais e ainda são poucos os estudos encontrados na literatura nacional relacionando o uso dessa substância com óbitos por causas externas.

Em nosso país, apesar de apresentarmos números expressivos de mortes violentas, carecemos de estudos bem elaborados com uma abrangência que permita reflexões epidemiológicas para suportar decisões governamentais e políticas públicas voltadas ao problema.

2 JUSTIFICATIVA

Devido à alta prevalência do consumo de álcool etílico no mundo e no Brasil, com consequentes episódios violentos que podem levar à morte e devido à escassez de dados nacionais sobre o tema, são necessários dados recentes sobre a relação do uso de álcool e a ocorrência de mortes violentas no Brasil, utilizando-se métodos de coleta de dados padronizados.

Portanto, os resultados do estudo aqui presente podem servir para nortear formulações de políticas públicas bem como auxiliar a implantação de políticas de prevenção, que visem reduzir a violência, e assim, a mortalidade por causas externas no Brasil, além dos custos delas decorrentes.

3. OBJETIVO

Os objetivos do estudo foram:

- Fazer uma estimativa da prevalência do uso de álcool em uma amostra da população, por meio da determinação da alcoolemia em vítimas de morte violenta necropsiadas no Instituto Médico Legal do Estado de São Paulo (IML-SP)
- Analisar os resultados levando-se em consideração a idade, o gênero e as circunstâncias da morte das vítimas.

4. MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob número 096/14.

4.1 CASUÍSTICA

O estudo coletou sangue e dados de 369 vítimas de morte violenta necropsiadas nos Núcleos de Péricias Médico-Legais da Capital, junto às Equipes de Péricias Médico-Legais, no município de São Paulo (Centro, Sul e Leste), de junho de 2014 a dezembro de 2015.

Foram incluídas vítimas de morte inesperada ou violenta, com mais de 18 anos. Foram excluídas vítimas com mais de 12 horas após a morte e aqueles que receberam cuidados médicos ou sobreviveram 6 horas ou mais após a injúria.

O sangue foi coletado, de modo sistemático, em períodos de coleta pré-selecionados de 8 horas cada, gerando uma amostra representativa das mortes violentas que ocorreram em todas as horas do dia e em todos os dias da semana durante o período de coleta, nas três unidades da Capital.

4.2. COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de sangue foram coletadas com seringas e agulhas descartáveis. Foram coletados de 4 a 5 mL de sangue cardíaco ou da veia femoral, em tubos contendo anticoagulante (2% de fluoreto de sódio e EDTA).

As amostras foram mantidas sob refrigeração, em geladeiras térmicas e encaminhadas ao laboratório no menor período de tempo possível, a fim de garantir a conservação e viabilidade de análise das amostras. No laboratório foram armazenadas a 4°C por período não superior a 3 dias.

4.3 COLETA DOS DADOS E DAS CIRCUNSTÂNCIAS DA MORTE

A coleta dos dados das vítimas e referentes aos eventos que ocasionaram a morte foi realizada nos arquivos do IML-SP e, quando necessário, em uma base de dados criminais da Polícia Civil do Estado de São Paulo que contém informações dos boletins de ocorrência (Infocrim). Os dados coletados referem-se à idade, gênero e circunstâncias da morte, como o tipo de morte (suicídio, homicídio, acidentes de trânsito e outros) e a causa da morte, a saber: atropelamento, colisão veicular, queda, enforcamento, ferimento por arma de fogo, ferimento por arma branca e intoxicação.

4.4. DOSAGEM DE ÁLCOOL ETÍLICO

As análises toxicológicas foram realizadas no Laboratório de Toxicologia do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para a análise de etanol em matrizes distintas, foi utilizado um equipamento de cromatografia em fase gasosa, com detector de ionização por chama (Cromatógrafo gasoso HP (Hewlett Packard, Modelo 6890)).

Os valores de BAC iguais a 0,1g/L ou maiores foram considerados positivos.

4.5 PARÂMETROS DE VALIDAÇÃO DO MÉTODO

O conhecimento sobre a estabilidade desta substância psicoativa em fluidos biológicos é crucial para uma correta interpretação dos resultados analíticos. O desenvolvimento de um método analítico, a adaptação ou implementação de método conhecido, envolvendo um processo de avaliação que estime sua eficiência na rotina do laboratório, nomeia-se validação (Jimenez *et al.*, 2004).

Alguns conceitos acerca da definição da validação de um método analítico e de seus parâmetros, de acordo com agências reguladoras, descritos abaixo, auxiliam no processo de validação.

A validação é baseada em estudos experimentais, garantindo que o método em questão atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando assim, a confiabilidade dos resultados (ANVISA, 2003).

A validação de um método assegura a sua credibilidade durante o seu uso em uma rotina, a validação demonstra a adequação de determinado método, se é indicado para tal procedimento (Ribani *et al.*, 2004).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) conceitua uma validação como uma “avaliação sistemática de um procedimento analítico para demonstrar que está sob as condições nas quais deve ser aplicado” (WHO, 1992).

"A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a

confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar precisão, exatidão, linearidade, limite de detecção e limite de quantificação, especificidade, reprodutibilidade, estabilidade e recuperação adequadas à análise. Desse modo, é importante ressaltar que todos os equipamentos e materiais devem apresentar-se devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados" (ANVISA, 2003).

Os parâmetros que necessitam ser calculados durante o processo de validação podem variar de acordo com o tipo de ensaio. Os parâmetros utilizados no processo de validação cumprindo as exigências das agências credenciadoras são: Seletividade, curva de calibração, linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), e robustez (ANVISA, 2003; INMETRO 2011).

O presente estudo foi conduzido analisando-se amostras de água e amostras de urina fornecidas por voluntários que garantiram não terem ingerido bebida alcoólica nos 7 dias antecedentes. As amostras de sangue foram doadas pela Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo a par de bolsas de sangue.

4.5.1 Linearidade

Linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (ANVISA, 2003; Ribani *et al.*, 2004; INMETRO 2011).

A linearidade do método é faixa de concentração do analito onde a resposta do equipamento (variável dependente) tem uma relação linear com a

variação da concentração do analito (variável independente). A linearidade deve cobrir a faixa de aplicação utilizada para o ensaio pretendido e, sempre que possível, ter concentração esperada do analito no centro da faixa determinada (ANVISA, 2003; Ribani *et al.*, 2004; INMETRO 2011).

Para a determinação desse parâmetro, foi utilizada a regressão linear simples, avaliando-se o coeficiente de determinação (R^2), a equação da reta (y : resposta do equipamento), coeficiente angular (inclinação da reta) e o coeficiente linear (intercepto do eixo y).

Neste estudo de linearidade foram realizadas análises de detecção de etanol com as matrizes urina e sangue submetidos ao método de *headspace* em triplicata e corridas em dias consecutivos, nas seguintes concentrações de etanol: 0,195; 0,39; 0,78; 1,95; 2,34 e 3,9 g/L.

O método demonstrou ser linear na faixa de concentração estudada para todas as matrizes. Curvas de calibração foram obtidas de 0,195 g/L a 3,9 g/L; a equação das curvas de calibração ($y=ax+b$) e o coeficiente de determinação (R^2) para matrizes distintas estão indicadas nos gráficos 1 a 3; apresentam diferença mínima de sensibilidade. As equações de regressão linear e os coeficientes de determinação obtidos foram:

- Etanol na água: $y = 0,469x - 0,014$, $r^2 = 0,9997$ (**Gráfico 1**);
- Etanol na urina: $y = 0,4908x - 0,0095$, $r^2 = 0,9997$ (**Gráfico 2**);
- Etanol no sangue: $y = 0,5108x - 0,0004$, $r^2 = 0,9994$ (**Gráfico 3**).

Gráfico 1 – Curva de calibração com 6 níveis e em triplicata, apresentando a equação de regressão linear (no eixo do x temos a concentração e no eixo do y a resposta) e coeficiente de determinação (R^2) obtidos para etanol na água.

Gráfico 2 - Curva de calibração com 6 níveis e em triplicata, apresentando a equação de regressão linear (no eixo do x temos a concentração e no eixo do y a resposta) e coeficiente de determinação (R^2) obtidos para etanol na urina

Gráfico 3 – Curva de calibração com 6 níveis e em triplicata, apresentando a equação de regressão linear (no eixo do x temos a concentração e no eixo do y a resposta) e coeficiente de 0determinação (R2) obtidos para etanol no sangue

4.5.2 Precisão intra e inter ensaio

A precisão intra-ensaio, também chamada de repetibilidade ou repetitividade, analisa a concordância entre os resultados de um mesmo analista, o mesmo equipamento e instrumentação, como por exemplo, pipetas, utilizando um mesmo procedimento, dentro de um curto período de tempo, através de adição do analito ao branco da amostra, em várias concentrações na faixa de trabalho (ANVISA, 2003; INMETRO 2011).

Já a precisão inter-ensaio (intermediária), analisa a concordância de entre resultados em um mesmo laboratório, porém em dias diferentes – no mínimo dois dias – e com analistas diferentes (ANVISA, 2003; INMETRO 2011).

A precisão intra e inter ensaio foram determinadas indiretamente pelo cálculo de imprecisão através da determinação do coeficiente de variação do método (CV). Este parâmetro foi analisado em três dias diferentes, contendo

concentrações determinadas de etanol que serão apontadas posteriormente (ANVISA, 2003; INMETRO 2011).

A precisão intra e inter ensaio foram determinadas indiretamente pelo cálculo de imprecisão através da determinação do coeficiente de variação do método (CV). O estudo foi conduzido analisando-se amostras de água, urina e sangue em três dias diferentes, contendo as seguintes concentrações de etanol:

- Água: 0,072; 1,5 e 2,93 g/L;
- Urina: 0,036; 1,48 e 2,93 g/L;
- Sangue: 0,585; 1,76 e 2,93 g/L.

Valores estes determinados da seguinte forma:

- 1º ponto: 3X o LQ (limite de quantificação);
- 2º ponto: média do 1º e 3º ponto;
- 3º ponto: 75% do valor do ponto mais alto da curva.

As análises foram realizadas em sextuplicadas para cada concentração.

As tabelas 1 e 2 mostram os valores de precisão intra e Inter ensaio, definido pelo coeficiente de variação do método (CV), obtidos para análise de etanol em água, urina e sangue.

Tabela 1 - Valores de precisão intra ensaio obtidos com a aplicação do método proposto em amostras de água, urina e sangue adicionadas com etanol.

Amostras	Precisão intra ensaio (CV%)		
	ETOH na água	ETOH na urina	ETOH no sangue
CQ 1	3,6	5,5	1,8
CQ 2	8,6	1,2	5,5
CQ 3	1,1	1,7	4,8

ETOH= etanol; Água: CQ1 = 0,072 g/L; CQ2 = 1,5 g/L e CQ3 = 2,93 g/L; Urina: CQ1 = 0,036 g/L; CQ2 = 1,48 g/L e CQ3 = 2,93 g/L; Sangue: CQ1 = 0,585 g/L; CQ2 = 1,76 g/L e CQ3 = 2,93 g/L

Tabela 2 - Valores de precisão Inter ensaio obtidos com a aplicação do método proposto em amostras de água, urina e sangue adicionadas com etanol.

Amostras	Precisão inter ensaio (CV%)		
	ETOH na água	ETOH na urina	ETOH no sangue
CQ 1	4,3	5,0	1,6
CQ 2	8,3	1,1	5,0
CQ 3	2,2	1,5	4,8

ETOH= etanol; Água: CQ1 = 0,072 g/L; CQ2 = 1,5 g/L e CQ3 = 2,93 g/L; Urina: CQ1 = 0,036 g/L; CQ2 = 1,48 g/L e CQ3 = 2,93 g/L; Sangue: CQ1 = 0,585 g/L; CQ2 = 1,76 g/L e CQ3 = 2,93 g/L

4.5.3 Limite de detecção e limite de quantificação

O limite de detecção (LOD) e o limite de quantificação (LOQ) do método foram determinados pelo método empírico que consiste em analisar uma série de amostras contendo quantidades decrescentes do analito (Armbruster & Pry, 2008).

O limite de detecção corresponde à menor quantidade de analito presente em uma amostra, que pode ser detectado; foi a menor concentração que apresentou um coeficiente de variação que não excedeu 20% (ANVISA, 2003; Ribani *et al.*, 2004; INMETRO 2011).

O limite de quantificação é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas; foi a menor concentração que apresentou um coeficiente de variação que não excedeu 10% (ANVISA, 2003; Ribani *et al.*, 2004; INMETRO 2011).

Os pontos utilizados para a determinação dos LOD e LOQ foram 0,195; 0,0975; 0,049; 0,024; 0,012; 0,006; 0,003 e 0,002 g/L e foram obtidos a partir da diluição seriada do menor ponto da curva de calibração (0,195 g/L).

O LOD foi considerado o menor valor detectado com o coeficiente de variação (CV) menor ou igual a 10% e o LOQ com um coeficiente de variação menor ou igual a 20%. Deste modo, os LOD e LOQ dos analitos obtidos para o método proposto para etanol nas matrizes água, urina e sangue estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Valores de limite de detecção e limite de quantificação de etanol para o método proposto.

Amostras	ETOH na água	ETOH na urina	ETOH no sangue
LOD	0,024	0,012	0,0975
LOQ	0,024	0,012	0,195

ETOH= etanol; LOD = Limite de detecção; LOQ = Limite de quantificação

4.5.4 Robustez

Tem por objetivo avaliar o quão sensível o resultado analítico é em relação às variações nas condições experimentais do procedimento analítico (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2011).

Os testes de robustez auxiliam na avaliação da suscetibilidade do método a variações em diferentes condições analíticas deliberadamente introduzidas, indicando a confiança do método durante o uso normal (ANVISA, 2003). Verificam, através de uma abordagem intralaboratorial, variações em relação ao tempo, analistas e/ou instrumentos. Se as modificações introduzidas forem escolhidas adequadamente, um teste de robustez pode ser considerado como uma simulação de um estudo interlaboratorial (Oliveira & Aguiar, 2009).

As alterações introduzidas foram técnicas com diferentes níveis de treinamento, dias diferentes para todos os técnicos, diferentes materiais como pipeta e ponteiras, tempo de incubação da amostra. Essas alterações foram introduzidas durante o estudo de linearidade.

4.6 CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS

Para a análise de etanol em matrizes distintas, foi utilizado um equipamento de cromatografia em fase gasosa, com detector de ionização por chama (Cromatógrafo gasoso HP (Hewlett Packard, Modelo 6890), com coluna capilar DB-ALC2, de 30m x 0,32mm.

As seguintes condições foram utilizadas nos respectivos equipamentos:

- Headspace:
 - Tempo de incubação: 10 minutos;
 - Tempo de pressurização: 0,20;
 - Tempo de injeção: 0,50;
 - Temperatura de incubação: 70°C;
 - Temperatura de Loop: 80;
 - Temperatura TR line: 90.
- Cromatógrafo gasoso:
 - Gás de arraste: Nitrogênio
 - Tempo de corrida: 5 minutos
 - Temperatura do forno: 50°C;
 - Injetor automático tipo headspace sampler HP - Hewlett Packard (Modelo 7694) Modo: Split; Temperatura: 230°C; Pressão: 11,4.
 - Coluna: Fluxo: 0,5; Pressão: 11,4;
 - Detector: Temperatura: 250°C; Fluxo de H₂: 40,0; Fluxo de ar: 450.

As Figuras 4, 5 e 6 mostram um perfil cromatográfico (CG) obtido com a análise de uma amostra de água, urina e sangue adicionadas com etanol na concentração 1,5 g/L; 1,48 e 1,76 respectivamente, submetidos ao método proposto; concentrações utilizadas nas análises de intra e inter ensaio.

Gráfico 4 - Perfil cromatográfico: amostra de Água e Etanol 1,5 g/L

Gráfico 5 - Perfil cromatográfico: amostra de Urina e Etanol 1,48 g/L

Gráfico 6 - Perfil cromatográfico: amostra de Sangue e Etanol 1,76 g/ L

4.7 METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram codificados, armazenados e analisados utilizando-se os programas Microsoft Excel Starter 2010 E Epi-Info™ 7 para Windows. O primeiro passo é realizar a análise descritiva dos dados. Posteriormente, os dados coletados serão agrupados conforme o uso de álcool.

5. RESULTADOS

As amostras foram originadas em três unidades do IML-SP: Central, onde foram coletadas 186 amostras (50,4%); Sul, 118 amostras (32,0%), e Leste, 65 amostras (17,6%).

5.1 Frequência de Homens e Mulheres Positivos para Álcool

A **Tabela 4** mostra o resumo dos dados apresentados e a distribuição de positivos e negativos, segundo o gênero.

Tabela 4 - Distribuição das amostras positivas e negativas para BAC segundo o gênero. Os dados estão apresentados em porcentagem. Os valores entre parênteses correspondem ao número de indivíduos em cada categoria.

	Homens % (n)	Mulheres % (n)	Total % (n)	p
Positivo	36,2 (110)	27,7 (18)	34,7 (128)	ns
Negativo	63,8 (194)	72,3 (47)	62,33 (241)	
Total	100 (304)	100 (65)	100 (369)	

A prevalência de alcoolemia positiva foi 34,7%. A análise estatística pelo Qui quadrado, mostra que não há uma associação entre gênero e positividade para álcool no sangue em vítimas de morte violenta ($p = 0,201$).

5.2. Idade dos Homens e Mulheres da Amostra

A Tabela 5 e o Gráfico 7 mostram a média de idade e as idades máxima e mínima, de acordo com o gênero. O teste de Mann-Whitney,

considerando-se o total da amostra, aponta uma diferença significativa para a idade em que homens e mulheres são vítimas de morte violenta, independentemente da ingestão de álcool, sendo que os homens morreram mais jovens que as mulheres ($p = 0,007$). Não foi possível recuperar o dado de idade para 14,8% dos homens e para 4,6% das mulheres.

Tabela 5 - Resultados da média, mínima e máxima para idade (em anos) em homens e mulheres vítimas de morte violenta. Os números entre parênteses correspondem ao desvio padrão.

	Homens	Mulheres	P
Idade Média, anos (DP)	38,9 (16,86)	45,6 (18,35)	0,007
Idade Mínima e Máxima, anos	14 a 94	18 a 87	---

Gráfico 7 - Idade média, em anos, dos indivíduos da amostra total.

★ = diferença significativa entre homens e mulheres

5.3. Idade e Positividade da Amostra

A análise da idade dos indivíduos, segundo o gênero e a positividade para álcool, foram obtidos os dados mostrados nas Tabela 6 e 7 e no Gráfico 8.

Entre os indivíduos que morreram de morte violenta e são negativos para BAC álcool, há uma diferença de idade média entre homens e mulheres, sendo que os homens morrem mais jovens ($p = 0,005$). No entanto, no grupo com BAC positiva não há diferença ($p = 0,076$) entre a média de idade para homens e mulheres ou seja, sob influência do álcool, as vítimas tem idades médias semelhantes. Quando comparou-se a idade de morte entre mulheres BAC negativas e positivas observou-se que estas últimas são mais jovens ($p = 0,02$).

Tabela 6 - Resultados da média, mínima e máxima para idade (em anos) em homens e mulheres vítimas de morte violenta com resultado Negativo e Positivo para concentração alcoólica no sangue (BAC). Os números entre parênteses correspondem ao desvio padrão.

	BAC Negativos		BAC Positivos	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Idade Média, em anos	39,25 (18,21)	47,38 (18,97)	38,20 (13,98)	39,90 (15,47)
Idade Mínima e Máxima, em anos	14 a 94	21 a 87	17 a 79	18 a 74

Tabela 7 - Valor de p encontrado para as comparações dos dados obtidos para a média de idade de vítimas de morte violenta negativas e positivas para concentração alcoólica no sangue.

		Homens		Mulheres	
		Negativos	Positivos	Negativas	Positivas
Homens	Negativos	---	0,575	0,005	----
	Positivos	----	----	----	0,076
Mulheres	Negativas	----	----	----	0,02
	Positivas	----	----	----	----

Gráfico 8 - Idade média dos indivíduos separados segundo o sexo e a concentração alcoólica no sangue negativa (NEG) ou positiva (POS).

★ = diferença significativa entre homens e mulheres; § = diferença significativa entre negativo e positivo.

A Tabela 8 mostra o resultado da distribuição de frequência de acordo com a faixa etária para os indivíduos BAC negativos e positivos. O teste estatístico do Qui quadrado para a comparação das faixas etárias mostrou que entre os indivíduos que apresentaram negatividade para BAC, a porcentagem de mortes violentas concentrou-se entre 14 e 34 anos ($p < 00001$), enquanto que para os indivíduos BAC positivos essa concentração deu-se entre 14 e 54 anos ($p < 00001$). O pós-teste Z, comparando-se as porcentagem de BAC negativo e BAC positivos para cada faixa etária, foi possível observar que, entre os 45 e os 54 anos de idade, morrem mais BAC positivos do que BAC negativos ($p = 0,0025$).

Tabela 8 – Distribuição de frequência de indivíduos por faixa etária para as categorias BAC negativos e positivos. Os dados estão apresentados em porcentagem. Os valores entre parênteses correspondem ao número de indivíduos em cada categoria.

Idade	Frequência % (n)		p N x P
	BAC Negativos	BAC Positivos	
14 - 24	21,57 (52)	16,41 (21)	Ns
25 - 34	19,09 (46)	20,31 (26)	Ns
35 - 44	15,35 (37)	14,84 (19)	Ns
45 - 54	11,20 (27)	20,31 (26)	0025
55 - 64	10,79 (26)	5,47 (7)	Ns
65 - 74	7,05 (17)	3,13 (4)	Ns
75 - 84	2,91 (7)	0,78 (1)	Ns
85 - 94	2,08 (5)	---	Ns
Sem dados	9,96 (24)	18,75 (24)	---
Total	100 (241)	100 (128)	

5.4. Concentração Alcoólica no Sangue em Homens e Mulheres

A Tabela 9 e o Gráfico 9 mostram a média da concentração de álcool no sangue dos indivíduos positivos divididos de acordo com o gênero e na amostra total. O teste de Mann-Whitney aponta que os valores médios de BAC é semelhante entre homens e mulheres ($p=0,072$).

Tabela 9 - Média da Concentração Alcoólica no Sangue (BAC, em g/L) e BAC mínima e máxima em homens e mulheres positivos. Os números entre parênteses correspondem ao desvio padrão.

	Total	Homens	Mulheres	P
Média BAC, g/L (DP)	0,9705 (0,8929)	1,004 (0,895)	0,767 (0,878)	0,072
BAC Mínima - Máxima, g/L	0,01 - 5,53	0,10 - 5,53	0,10 - 2,98	---

Gráfico 9 - Média da Concentração alcoólica no sangue (BAC, em g/L) em homens e mulheres positivos.

5.5. Concentração Alcoólica no Sangue em relação à idade

Os dados das médias de concentração alcoólica no sangue BAC encontradas em cada faixa etária estão discriminadas na Tabela 10 e nos Gráficos 10A e 10B. Não há diferença significativa entre homens e mulheres em nenhuma das faixas etárias.

Tabela 10- Média da concentração de álcool no sangue (BAC, g/L) para cada faixa etária. Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão. ns= diferença estatisticamente não significativa; n = número de indivíduos.

Idade	BAC (DP)		P
	Homens	Mulheres	
1) 14 - 24	0,699 (0,466) n=20	2,520 n=1	----
2) 25 – 34	1,273 (0,811) n=20	0,845 (0,637) n=6	ns
3) 35 – 44	1,111 (0,864) n=16	1,177 (1,571) n=3	ns
4) 45 – 54	0,949 (0,791) n=24	0,475 (0,502) n=2	ns
5) 55 – 64	0,954 (1,156) n=5	0,575 (0,672) n=2	Ns
6) 65 – 74	0,190 (0,095) n=3	0,250 n=1	----
7) 75 – 84	0,100 n= 1	---	----

Gráfico 10A e B - Mediana e desvio padrão da concentração alcoólica no sangue (BAC) para homens (em azul) e mulheres (em vermelho) vítimas de violência, segundo a faixa etária.

5.6. Frequência de Indivíduos em faixas de Concentração Alcoólica

A distribuição de frequência de homens e mulheres segundo faixas de BAC está indicada na Tabela 11 e o Gráfico 11, mostrando que a maior fração de resultados positivos, tanto para homens (34,5%) como para mulheres (50%) foi entre 0,1 e 0,49 g/L.

Além disso, a distribuição de frequência é heterogênea entre as faixas ($p < 0,001$), com uma concentração de 66,4% dos positivos nas três primeiras categorias de BAC. Sucessivos testes Qui quadrado mostraram que não há diferença entre a distribuição de homens e mulheres para as faixas de concentração de álcool no sangue.

Observou-se que 53,9% dos positivos estavam acima de 0,6 g/L, que é o limite máximo legal admitido no Brasil pelo Conselho Nacional do Trânsito.

Tabela 11 – Frequência de indivíduos de acordo com as faixas de concentração de álcool no sangue (BAC). Os dados estão apresentados em porcentagem. Os valores entre parênteses correspondem ao número de indivíduos em cada categoria.

BAC (g/L)	Frequência % (n)		
	Homens	Mulheres	Total
0,10 - 0,49	34,5 (38)	50,0 (9)	36,7 (47)
0,50 - 0,89	18,2 (20)	11,1 (2)	17,2 (22)
0,90 - 1,29	10,9 (12)	22,2 (4)	12,5 (16)
1,30 - 1,69	16,4 (18)	--	14,1 (18)
1,70 - 2,09	8,2 (9)	5,6 (1)	7,8 (10)
2,10 - 2,49	4,5 (5)	--	3,9 (5)
2,50 - 2,89	2,7 (3)	5,6 (1)	3,1 (4)
2,90 - 3,29	3,6 (4)	5,6 (1)	3,9 (5)
3,30 - 3,69	--	--	
3,70 - 4,09	--	--	
4,10 - 4,49	--	--	
4,50 - 4,89	--	--	
4,90 - 5,29	--	--	
5,30 - 5,69	1 (0,9)	--	0,8 (1)
Total	100 (110)	100 (18)	100 (128)

Gráfico 11 - Representação gráfica da frequência, em porcentagem de indivíduos BAC positivos segundo faixas de contração de álcool no sangue.

5.7. Frequência de tipos de morte: homicídio, suicídio e acidente de trânsito

A tabela 12 mostra os dados referentes à frequência de cada tipo de morte (homicídio, suicídio, acidentes automotivos e outros), separando os indivíduos negativos ou positivos para a concentração de álcool no sangue e também segundo o gênero. A Tabela 13 corresponde ao resultado do teste estatístico (valor de p) para comparação das diferentes categorias. Esses dados estão ilustrados no Gráfico 12.

O teste Qui quadrado mostrou que, entre os indivíduos BAC negativos, há uma associação entre gênero e o tipo de morte ($p = 0,015$). A seguir, o teste Z de comparação para cada categoria, mostrou que homens BAC negativo morrem mais por homicídio que mulheres BAC negativas ($p = 0,001$) e que a taxa de suicídio e de acidentes de trânsito é semelhante entre os gêneros nessa mesma condição .

O teste Qui quadrado mostrou também que, levando-se em consideração somente os indivíduos BAC positivos, mantem-se uma associação entre gênero e o tipo de morte ($p = 0,015$). Diferente do que ocorreu com os indivíduos BAC negativos, o teste Z de comparação mostrou que entre homens e mulheres BAC positivos há maior proporção de mortes por homicídios ($p = 0,023$) e por acidente de trânsito ($p = 0,0045$) entre os homens BAC positivos; ao contrário, há também uma menor proporção de homens suicidas que mulheres homens nas mesmas condições ($p = 0,035$).

A análise estatística pelo Qui quadrado indicou ainda a diminuição da frequência de suicídios de homens BAC positivos quando comparados com os homens negativos ($p = 0,034$), com uma diminuição de 70% do risco relativo para suicídio. Já para as mulheres BAC positivas houve um aumento de suicídios em comparação com mulheres BAC negativas ($p = 0,04$)., com um aumento de 20% do risco relativo.

Tabela 12 - Frequência de homicídio, suicídio e acidente de trânsito em indivíduos com concentração alcoólica negativa ou positiva, de acordo com o gênero. Os dados estão apresentados em porcentagem. Os valores entre parênteses correspondem ao número de indivíduos em cada categoria.

Frequência % (n)							
	TOTAL GERAL	BAC NEGATIVO			BAC POSITIVO		
		H	M	H + M	H	M	H + M
Homicídio	28,18 (104)	29,9 (58)	14,9 (7)	27,0 (65)	33,6 (37)	11,1 (2)	30,38 (39)
Suicídio	11,92 (44)	14,4 (28)	14,9 (7)	14,9 (35)	4,5 (5)	22,2 (4)	7,03 (9)
Acidente de trânsito	15,17 (56)	13,4 (26)	12,8 (6)	13,28 (32)	20,0 (22)	11,1 (2)	18,75 (24)
Outros	44,71 (165)	42,3 (82)	57,4 (27)	45,23 (109)	41,8 (46)	55,6 (10)	43,75 (56)
Total	100 (369)	100 (194)	100 (47)	100 (241)	100 (110)	100 (18)	100 (128)

Tabela 13 - Valor de p encontrado para as comparações dos dados obtidos para a frequência de homicídio, suicídio e acidente de trânsito entre vítimas de morte violenta negativas e positivas para concentração alcoólica no sangue.

		HOMENS		MULHERES	
		Negativos	Positivos	Negativas	Positivas
HOMENS	Negativo	---	0,034 suicídio	0,001 homicídio	----
	Positivo	----	-----	-----	0,023 homicídio 0,0035 suicídio 0,0045 acid.trânsito
MULHERES	Negativas	----	-----	-----	0,04 suicídio
	Positivas	----	-----	-----	----

Gráfico 12 - Frequência de homicídio, suicídio e acidente de trânsito entre vítimas de morte violenta. As linhas conectam as categorias que apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre si.

5.8. Concentração Alcoólica no Sangue em relação ao tipo de morte

O teste t de Student mostrou que homens suicidas tem maior concentração alcoólica no sangue que mulheres suicidas (1,312 g/L x 0,307 g/L, $p = 0,04$). A Tabela 14 e o Gráfico 13 mostram os dados obtidos.

Tabela 14- Média da concentração de álcool no sangue (BAC, g/L) nos indivíduos vítimas de homicídio, suicídio e acidente de trânsito. Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão. ns= diferença estatisticamente não significativa.

	BAC (DP)		P
	Homens	Mulheres	
Homicídio	0,916 (0,727) n=37	1,575 (1,336) n=2	Ns
Suicídio	1,312 (0,713) n=5	0,307 (0,395) n=4	0,04
Acidente de trânsito	1,299 (0,655) n=22	0,825 (0,530) n=2	Ns

Gráfico 13 - Média da Concentração alcoólica no sangue (BAC, em g/L) em homens e mulheres positivos vítimas de homicídio, suicídio e acidentes de trânsito.

5.9. Frequência de tipos de causa da morte

Os dados relativos à frequência das causas de morte (atropelamento, colisão veicular, ferimento de arma de fogo, queda, enforcamento, intoxicação, ferimento de arma branca) estão mostrados na Tabela 15 e no gráfico 14.. Considerado-se somente os indivíduos BAC negativos, o Qui quadrado indicou $p = 0,006$ e o teste Z revelou que as mulheres morrem menos vítimas de arma de fogo ($p=0,0152$) e morrem mais vítimas, de atropelamento ($p = 0,042$) e de queda ($0,02$) e de intoxicação ($p=0,032$) que os homens. Já quando foram considerados somente os indivíduos BAC positivos, estas diferenças se mantiveram e acrescentou-se uma maior proporção de morte por enforcamento ($p=0,036$) entre as mulheres. A comparação entre indivíduos positivos e negativos mostrou que homens BAC positivos morrem mais por colisão veicular que homens BAC negativos ($p= 0,024$), com um aumento 4 vezes do risco de morte e que mulheres BAC positivas morrem mais por enforcamento que mulheres negativas.

Tabela 15 Frequência de diferentes tipos de causas de morte na amostra. Os dados estão apresentados em porcentagem. Os valores entre parênteses correspondem ao número de indivíduos em cada categoria. H= homens; M = mulheres; neg = BAC negativo; pos.= BAC negativo; FAF = ferimento arma de fogo; FAB = ferimento de arma branca.

	Frequência % (n)						P H neg. x H pos.	P M neg. x M pos.
	BAC NEGATIVO			BAC POSITIVO				
	H	M	p H x M	H	M	P H x M		
Atropelamento	13,0 (17)	28,0 (7)	0,042	9,3 (7)	---	----	Ns	----
Colisão	8,4 (11)	---	----	18,7 (14)	22,2 (2)	Ns	0,024	----
FAF	39,7 (52)	12,0 (3)	0,0152	38,7 (29)	11,1 (1)	0.001	Ns	Ns
Queda	11,5 (15)	32,0 (8)	0,02	14,7 (11)	----	----	Ns	----
Enforcamento	5,3 (7)	4,0 (1)	ns	5,3 (4)	22,2 (2)	0,036	Ns	0,001
Intoxicação	12,2 (16)	20,0 (5)	0,033	4,0 (3)	33,3 (3)	0,011	Ns	Ns
FAB	9,9 (13)	4,0 (1)	ns	9,3 (7)	11,1 (1)	Ns	Ns	Ns
Total	100 (131)	100 (25)	Ns	100 (75)	100 (9)	Ns	Ns	Ns

Gráfico 14 - Frequência de diferentes tipos de causas de morte na amostra. Neg = BAC negativo; Pos.= BAC negativo.

5.10. Alcoolemia e tipos de causa da morte

Os dados mostram que os níveis mais altos de alcoolemia pertenciam a indivíduos vítimas de ferimentos por arma branca, seguido por atropelamento e queda (Tabela 16). Observa-se no Gráfico 15 que a mediana é maior para atropelamento do que para ferimento de arma branca. Não há diferença de alcoolemia entre homens e mulheres entre os tipos de morte analisados, exceto para enforcamento, para o qual o resultado de BAC é maior em homens.

Tabela 16- Média da concentração de álcool no sangue (BAC, g/L) para cada tipo de causa de morte. Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão. ns= diferença estatisticamente não significativa.

Idade	Total	BAC (DP)		P
		Homens	Mulheres	
Atropelamento	1,576(0,95 n=7)	1,576(0,958) n= 7	-----	-----
Colisão	1,125(0,462) n = 16	1,168(0,457) n=14	0,825(0,530) n=2	Ns
FAF	0,733(0,618) n=30	0,737(0,629) n=29	0,630 n=1	-----
Queda	1,488(0,949) n=11	1,488(0,949) n=11	----	-----
Enforcamento	0,940(0,698) n=6	1,158(0,720) n=4	0,505(0,559) n=2	0,02
Intoxicação	0,375(0,261) n=6	0,316(0,170) n=3	0,433(0,362) n=3	Ns
FAB	1,821(0,637) n=8	1,721(0,617) n= 7	2,520 n=1	----

Gráfico 10A - Mediana e desvio padrão da concentração alcoólica no sangue (BAC) para homens segundo a causa de morte.

6 DISCUSSÃO

A cada ano, cerca de 7.000 autópsias são feitas no Instituto Médico Legal da cidade de São Paulo, sendo que o exame de alcoolemia é realizado apenas nos casos em que haja a suspeita do uso de substâncias psicoativas. Dessa forma, os estudos retrospectivos que recorrem apenas ao levantamento de dados de prontuários são imprecisos e não correspondem a um retrato fidedigno da população. Nesse sentido, o estudo aqui proposto, evitou esse viés, uma vez que a coleta de amostras de sangue para dosagem de alcoolemia foi realizada durante a autópsia independentemente se seria solicitada ou não pelas autoridades competentes.

O tipo de amostragem realizado representa a distribuição real dos casos de morte violenta na cidade de São Paulo e pode ser, portanto, um instrumento de auxílio para implantação de políticas públicas de prevenção da violência com desfecho fatal associada ao consumo de álcool

Os nossos dados mostraram que cerca de 34,7% das vítimas apresentaram algum grau de alcoolemia. Assim sendo, pode-se afirmar que, pelo menos, uma a cada três vítimas estava sob efeito do álcool por ocasião da morte.

Embora o número de homens vítimas de morte violenta seja cerca de 5 vezes maior (304 homens para 65 mulheres) a proporção de indivíduos que haviam consumido álcool foi semelhante em ambos os gêneros (36,2% dos

homens e 27,7% das mulheres). Mais ainda, a alcoolemia média foi semelhante entre homens e mulheres (1,004 g/L e 0,767 g/L, respectivamente). Esse dado alerta para o fato que as mulheres possam estar consumindo quantidades de bebida alcoólica equivalentes aos homens, ao contrário do que possa parecer para o senso comum. Ao mesmo tempo, devemos considerar o fato que, após a ingestão de uma mesma determinada quantidade de álcool, as mulheres apresentam maiores concentrações de etanol no sangue, uma vez que possuem um menor volume de distribuição e níveis menores da enzima desidrogenase alcoólica, o que resulta em um menor metabolismo, havendo, consequentemente maior biodisponibilidade do etanol (Chan & Anderson, 2014).

No Brasil, o limite legal para alcoolemia (estabelecido pelo Código Legal do Trânsito é 0,600 g/L) e o fato 53,9 % dos indivíduos positivos estejam acima desse limite é preocupante do ponto de vista de saúde pública. Além disso, a alcoolemia média da amostra (0,9705 g/L) é bastante acima desse limite.

De acordo com o Center of Disease Control and Prevention dos Estados Unidos (2013), havia envolvimento de uso de álcool em 23% dos suicídios em uma série histórica de 2001 a 2005. Nossos dados são bastante semelhantes (20,45% , 9 em 44 casos).

Os dados obtidos indicam que 84,8% dos homens suicidas eram BAC negativos (28 em 33) e, portanto, apenas 15,2% eram BAC positivos. A diminuição de 70% do risco relativo de suicídio em homens alcoolizados é surpreendente. Obviamente, outros estudos devem ser feitos, buscando-se ampliar o número de suicidas na amostragem e fatores psico-sociais devem ser

analisados cuidadosamente, tendo em vista a complexidade do tema. Que seja do nosso conhecimento, esse é um dado inédito no Brasil.

Obviamente, particularidades culturais, que fogem ao escopo desse trabalho, devem ser levadas em consideração em estudos futuros, uma vez que as taxas de suicídio variam entre os diferentes cenários culturais e gêneros e faixas etárias. Apenas a título de exemplo, uma vez que estatísticas americanas apontam para prevalências maiores, chegando até a 37% dos homens suicidas BAC positivos (Kaplan et al., 2013) enquanto que, na Alemanha, o uso de álcool associa-se a apenas 17% dos casos de suicídio (Lester, 1995, Boenisch et al., 2010).

Em relação a mulheres suicidas, os nossos dados mostram que 36,3% delas são BAC positivas (4 em 11), ou seja, o dobro dos homens BAC positivos. Assim sendo, o álcool passa a ser um fator de risco que contribui para o suicídio feminino. Assim sendo, é lícito concluir que o consumo de álcool aumenta o risco de suicídio para mulheres.

Em relação à quantidade de álcool no sangue, a média de BAC entre homens suicidas foi 4 vezes mais alta que das mulheres suicidas ($1,31 \times 0,30$ g/L).

Sabe-se que o enforcamento é uma das modalidades mais comuns de suicídio. Assim sendo, não foi surpresa quando a análise dos dados mostrou que houve prevalência maior de enforcamento em mulheres consumidoras de álcool do que em homens nas mesmas condições. Notou-se também que a média de BAC era o dobro em homens que se enforcaram. Desta forma, levando em consideração os nossos dados em conjunto, é lícito raciocinar que homens

alcoolizados se suicidam com menor frequência relativa que mulheres, se enforcam com menor frequência que mulheres e, aqueles que o fazem, apresentam alcoolemia maior que àquela encontrada em mulheres.

Os homicídios são a principal causa de morte de morte externa e tem representado um dos os principais desafios para os responsáveis pelas políticas públicas de saúde. As vítimas de homicídio representaram 28% da amostra, ou seja, a cada três vítimas de morte violenta, uma delas foi vítima de homicídio. O estudo de Cox e colaboradores (1997), nos Estados Unidos, mostrou que a prevalência de álcool positivo foi de 39% em homicídios. Nosso estudo obteve resultado semelhante, encontrando 37,5% de indivíduos álcool positivos entre aqueles que morreram por homicídio (39 casos em 104). Os dados aqui apresentados não diferem daqueles obtidos na cidade de São Paulo por Ponce e colaboradores, em 2011.

Entre as vítimas de homicídios BAC negativas havia uma maior proporção de homens e que esta proporção se manteve também entre os BAC positivos.

A média de BAC foi semelhante entre homens e mulheres vítimas de homicídio, reforçando o dado que homens e mulheres haviam consumido quantidades equivalente de álcool.

Em 1907, The Lancet destacou a relação entre o álcool e acidentes de trânsito (Editorial The Lancet). Portanto, há mais de um século existem estudos que mostraram a importância deste tema. No nosso caso, os acidentes de trânsito correspondem a 15,1% dos tipos de morte violenta, sendo que em 59,2 % (16 em 27) das vítimas do trânsito pode-se constatar a associação com consumo de

álcool previamente, com uma prevalência de homens em relação a mulheres positivas.

Em relação aos níveis de alcoolemia, não houve diferenças significativas entre homens e mulheres. Além disso, pode-se notar que as médias de alcoolemia associadas a vítimas por atropelamento e por colisão veicular estão entre as quatro mais altas do estudo.

A análise que fizemos da prevalência de diferentes concentrações de álcool no sangue na nossa amostra revelou que, dentre os BAC positivos, 66% dos indivíduos apresentaram alcoolemia entre 0,10 e 1,30 g/L. Além disso, 53,9% estavam acima do limite legal de 0,6 g/L. Especificamente no caso de vítimas de acidentes de trânsito, a alcoolemia encontrada por nós foi 1,29g/L para homens e 0,8 g/L para mulheres. Esses dados ganham relevância quando se leva em consideração que os primeiros sintomas de distúrbios neurológicos já aparecem com concentração de 0,250g/L. Valores acima de 1g/L estão associados a distúrbios cerebelares vestibulares, nistagmo, diplopia e comprometimento da coordenação motora (ataxia) e da fala (disartria). (Charness et al., 1989).

O consumo de bebidas alcoólicas associa-se estreitamente à violência, sendo considerado um importante facilitador. São várias as evidências científicas de sua participação nos homicídios, suicídios, violência doméstica, crimes sexuais, atropelamentos e acidentes envolvendo motoristas alcoolizados (del Rio et al., 2002; Chen et al., 2005; Room et al., 2005; Bedford et al., 2006; Kassasbeh et al., 2011; Andreuccetti et al., 2013).

Em termos de saúde pública, nosso estudo pode contribuir tendo em vista que conhecendo as causas de morte é possível traçar estratégias de

prevenção. Evidências mostram que os programas que promovem um aumento do preço das bebidas alcoólicas mais consumidas ou aplicam a restrição das horas de venda de bebidas ou limitam o número de estabelecimentos de bebidas alcoólicas por região são eficazes para diminuir o número de crimes violentos (Cruz et al., 2014)

No entanto, para estimar os custos reais que o consumo de álcool implica para a sociedade, seriam necessários estudos (com amostragem sem vieses) da alcoolemia em pacientes atendidos em hospitais e centros de emergência. Em 2004, Gururaj estimou que o número de atendimentos em emergências e de hospitalizações é 70 vezes e 40 vezes maior que o de mortes, respectivamente.

Várias estratégias de prevenção têm se mostrado eficazes, como o uso de cinto de segurança, leis de trânsito mais rigorosas e campanhas educativas sobre o consumo de álcool (Gawryszewski et al., 2004). Após a implementação de leis mais rigorosas no Brasil, levando a punição cada vez mais severas para os que dirigem após ter ingerido bebidas alcoólicas, houve uma redução importante diminuição significativa no número de mortes por acidentes de trânsito.

Analisando-se separadamente as vítimas de colisão veicular, os nossos dados apontam para um aumento significativo em homens alcoolizados, com valor de alcoolemia médio de 1,16 g/L. Nossos achados estão na mesma linha dos resultados obtidos na Nova Zelândia, onde um estudo de caso-controle foi realizado com 571 motoristas envolvidos em acidentes estimou que com BAC acima de 1g / L, o risco de acidentes aumenta de 13 a 18 vezes e risco de acidentes fatais de 50 a 90 vezes.

Muito embora, a idade média no nosso estudo tenha sido 38 anos para os homens e 45 anos para as mulheres (com os homens morrendo mais cedo que as mulheres de forma significativa), foi possível observar que as mulheres com BAC positivo morriam mais jovens que aquelas com BAC negativo. Devemos frisar esse ponto, pois esse fato nos faz entender exatamente como a violência relacionada ao álcool contribui para encurtar anos de vida dos indivíduos (no caso, foram encurtados cerca de 8 anos de vida se tomando-se a vida média das mulheres BAC negativas como padrão).

Para os indivíduos BAC negativos, ocorreram 21,5% das mortes adolescência até o início da idade adulta (entre 14 e os 24 anos) e mais 19,0% nos dez anos seguintes. Para os indivíduos que consumiram álcool, as frações de morte espalhadas em torno de 4 décadas. Este é também um dado inédito e que tem implicações sócio-econômicas importantes, uma vez que há um aumento da proporção de indivíduos entre 35 a 54 anos, que muito provavelmente contribuem para a renda familiar e tem filhos em idade escolar.

A alcoolemia se mostrou homogênea nas faixas etárias, ainda que se possa observar uma tendência a diminuição ao longo dos anos. As concentrações médias, tanto dos homens como das mulheres, eram quase o dobro da limite legal máximo (0,6g/L) dos 14 aos 34 anos.

Nossos dados se aproximam daqueles de Ehmke e colaboradores (2014) , obtidos na África do Sul, no qual a maioria das vítimas tinha entre 18 e 30 anos e também concorda com os achados indianos de 2015 (Kumar et al.) com uma concentração de mortes entre 25 e 34 anos.

Há evidências de quais seriam os mecanismos biológicos através dos quais o álcool prejudica a sobrevivência do indivíduo em casos que poderiam ser não fatais. Por exemplo, a vasodilatação causada pelo álcool pode interferir com a vasoconstrição responsiva ao choque ou a depressão do reflexo da tosse pode exacerbar a obstrução das vias aéreas causada por vômitos tão comuns em alcoólatras e vítimas de ferimentos fatais (Connor et al., 2004). Há que se considerar também que o diagnóstico e tratamento das lesões na cabeça são muito prejudicados pelo álcool, pois há uma depressão dos níveis de consciência. Além disso, em termos metabólicos, o efeito diurético do álcool durante a fase absorptiva pode levar à hipotensão que somada a uma queda nos níveis plasmáticos de glicemia e alanina acompanhada de uma elevação de lactato e corpos cetônicos podem representar fatores complicantes em situação de trauma. Por sua vez, alterações hepáticas devidas ao consumo de álcool implicam diminuição da agregação plaquetária, prolongando o tempo de sangramento, além de complicações anestésicas, caso seja necessária a sedação no atendimento pós-acidente (Raffle, 1989).

Causas externas de morte estão se tornando um fardo significativo para as pessoas em todo o mundo e a redução de sua morbidade e mortalidade é um dos principais desafios para a saúde pública. Conhecer a influência do consumo de álcool é o primeiro passo para a introdução de medidas mais eficazes e aconselhamento da população.

Nosso estudo tem algumas limitações. É necessário estar atento para não interpretar simples associações com causalidades. Deve-se também reconhecer que pode ter havido viés na amostragem estudada, uma vez que é

impossível controlar o atendimento policial nas diferentes áreas da cidade. No entanto, conseguimos reduzir fontes habituais de viés de seleção para estimativa do uso de álcool entre feridos fatais, como, por exemplo, usar apenas dados de vítimas que foram indicadas previamente pelas autoridades para análise toxicológica, o que provavelmente provocaria uma superestimação do uso de álcool.

Da mesma forma, a exclusão de indivíduos que tiveram atendimento médico de mais de 6 horas antes de morrer evita subestimar o uso do álcool, uma vez que há uma queda importante na alcoolemia após 6 a 8 horas (Paton, 2005), mesmo que essas vítimas pudessem estar sob influência do álcool no momento da lesão. Outra limitação deste estudo é não ter considerado a avaliação da presença concomitante de outras drogas, o que será feito em estudos posteriores. Não pode-se deixar de considerar também as limitações dos registros policiais que também podem ser fonte de viés.

7. CONCLUSÃO

- A metodologia utilizada é uma estratégia confiável e de baixo custo garantindo maior precisão do uso de álcool antes de lesão fatal.

- Alcoolemia positiva foi encontrada em cerca de um terço de todas as mortes violentas na cidade de São Paulo.

O nível de alcoolemia é semelhante entre homens e mulheres vítimas de morte violenta.

Homicídios e acidentes de trânsito estão associados ao uso de álcool previamente à morte da vítima

Em mulheres, o suicídio está associado ao uso de álcool.

Homens com alcoolemia negativa morrem mais jovens que mulheres. Esta diferença desaparece quando se comparam homens e mulheres alcoolizados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003.

Ahlm K, Saveman B, Bjornstig U (2013) Drowning deaths in Sweden with emphasis on the presence of alcohol and drugs – a retrospective study, 1992-2009. *BMC Public Health* 13: 216.

Andrade TM, Espinheira CGD. A presença das bebidas alcoólicas e outras substâncias psicoativas na cultura brasileira. Obid - Observatório Brasileiro de Informações Sobre Drogas. 2006 [acesado em: 28 nov 2014]. Disponível em: http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/biblioteca/documentos/Veja_tambem/326817.pdf

Andreuccetti G, de Carvalho HB, de Carvalho PJ, de Carvalho DG, Kahn T, et al. (2009) Alcohol consumption in homicide victims in the city of São Paulo. *Addiction* 104: 1998-2006.

Andreuccetti G, Gawryszewski V, Diehl A, Monteiro M, Cherpitel CJ. Alcohol's causal role in interpersonal violence and road traffic injuries in the Americas. In: Cherpitel CJ, Borges G, Giesbrecht N, Monteiro M, Stockwell T, editors. *Prevention of alcohol-related injuries in the Americas: from evidence to policy action*. 2013: 27-35.

Bastos FI, Bertonil N, Hacker MA. Consumo de álcool e drogas: principais achados de pesquisa de âmbito nacional, Brasil 2005. *Rev. Saúde Públ.* 2008;42(1):109-117.

Bedford D, O'Farrell A, Howell F. Blood alcohol levels in persons who died from accidents and suicide. *Ir Med J.* 2006;99(3):80-83.

Bilban M, Skibin L (2005) Presence of alcohol in suicide victims. *Forensic Sci Int* 147: S9-S12.

Boenisch, S., Bramesfeld, A, Mergl, R., Havers, I., Althaus, D., Lehfeld, H., Niklewski, G., Hegerl, U. 2010. The role of alcohol use disorder and alcohol

consumption in suicide attempts - A secondary analysis of 1921 suicide attempts. *Eur Psychiatry*, 25 (7) : 414-420.

Brasileiro-Filho G. *Bogliolo Patologia*. 8. ed. Guanabara Koogan, 2011. Cap. 2, p. 9, 270-271, 824-825.

Browne ML, Lewis-Michl EL, Stark AD (2003) Watercraft-related drownings among New York State residents, 1988-1994. *Public Health Rep* 118: 459-463.

Campelo ELC, Caldas ED (2010) Postmortem data related to drug and toxic substance use in the Federal District, Brazil, from 2006 to 2008. *Forensic Sci Int* 200: 136-140.

Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol Related Disease Impact (ARDI) application. 2013. Disponível em: http://apps.nccd.cdc.gov/DACH_ARDI/Default.aspx.

Chan, L.N., Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet*, 2014. 53(12): p. 1115-36.

Charness ME, Simon RP, Greenberg DA (1989) Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 321: 442-454.

Chen LH, Baker SP, Li G. Drinking history and risk of fatal injury: comparison among specific injury causes. *Accid Anal Prev*. 2005;37(2):245-251.

Combs-orme T, Taylor JR, Scott EB, Holmes among alcoholics. A descriptive study. *J Stud Alcohol* 44: 938-949.

Connor J, Norton R, Ameratunga S, Jackson R (2004) The contribution of alcohol to serious car crash injuries. *Epidemiology* 15: 337-344.

Cook PJ, Durrance CP (2013) The virtuous tax: lifesaving and crime prevention effects of the 1991 federal alcohol-tax increase. *J Health Econ* 32: 261-266.

Cox DE, Sadler DW, Pounder DJ (1997) Alcohol estimation at necropsy: Epidemiology, economics, and the elderly. *J Clin Pathol* 50: 197-201.

Croft JL, Button C (2015) Interacting factors associated with adult male drowning in New Zealand. *PloS One* 10: e0130545.

Cruz CC, Sarcinelli PN, Silva JJO, Meyer TSM, Bochner R, et al. (2014) External causes related to alcohol recorded by the Forensic Institute in the city of Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Colet* 22: 8-15.

del Rio MC, 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.

Drumond EDF, Hang-Costa TA, Souza HNFD. Presença de álcool em adolescentes vítimas de homicídios em Belo Horizonte 2005-2009. *REME*. 2014;18(2),272-383.

Dubowski KM (1985) Absorption, distribution and elimination of alcohol: Highway safety aspects. *J Stud Alcohol* 10:98-108.

Editorial The Lancet (1907) Alcohol and Traffic Accidents. *The Lancet* 169: 1030-1031.

Ehmke U, Toit-Prinsloo LD, Saayman G (2014) A retrospective analysis of alcohol in medico-legal autopsied deaths in Pretoria over 1 year period. *Forensic Sci Int* 245C: 7-11.

Exum, ML. The application and robustness of the rational choice perspective in the study of intoxicated and angry intentions to aggress. *Criminology*. 2002;40(4):933-966.

Fell JC, Voas RB. Alcohol and road traffic injury. In: Boyle P, Boffetta P, Lowenfels AB, Burns H, Brawley O, Zatonski W, et al., editors. *Alcohol: Science, Policy, and Public Health*. 2013;179-189.

Fell JC, Voas RB. The effectiveness of a 0.05 blood alcohol concentration (BAC) limit for driving in the United States. *Addiction*. 2014;109(6):869-874.

Fitterer JL, Nelson TA, Stockwell T (2015) A Review of the Existing Studies Reporting the negative effects of alcohol access and positive effects of alcohol control policies on interpersonal violence. *Front Public Health* 3: 253.

França GV (2015) *Medicina Legal*. 10th Edn. Guanabara Koogan, Portuguese

Franklin RC, Scarr JP, Pearn JH (2010) Reducing drowning deaths: the continued challenge of immersion fatalities in Australia. *Med J Aust* 192: 123-126.

Gawryszewski VP, Koizumi MS, Mello-Jorge MHP (2004) External causes in Brazil in 2000 : Comparing mortality and morbidity. *Cad Public Health* 20: 995-1003.

Gjerde H, Normann PT, Christophersen AS, Samuelsen SO, Mørland J. Alcohol, psychoactive drugs and fatal road traffic accidents in Norway: a case–control study. *Accid Anal Prev.* 2011;43:1197-1203.

Glucksman E (1994) Alcohol and accidents. *Brit med J* 50: 76-84.

Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicina*. 23. ed. Elsevier, 2010. Vol. 2. Cap. 442. p. 3224.

Gomes LCD, Stein AT, Bigolin AV, Lenzi LGS, Vitor RS (2010) Prevalence of alcoholemy in deaths from traffic accidents and other external causes. *Revista da AMRIGS* 54: 273-277.

Graham K, Livingston M. The relationship between alcohol and violence: population, contextual and individual research approaches. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30:453-457.

Gururaj G (2004) Alcohol and road traffic injuries in South Asia: Challenges for prevention. *J Coll Physicians Surg Pak* 14: 713-718.

Hingson R, Heeren T, Winter M (1994) Lower legal blood alcohol limits for young drivers. *Public Health Rep* 109: 738-744.

Hingson R, Heeren T, Winter M (1996) Lowering state legal blood alcohol limits to 0,08%: The effect on fatal motor vehicle crashes. *Am J Public Health* 86: 1297-1299.

Holmgren A, Jones AW. Demographics of suicide victims in Sweden in relation to their blood-alcohol concentration and the circumstances and manner of death. *Forensic Sci Int.* 2010;198(1-3):17-22.

Howland J, Hingson R (1988) Alcohol as a risk factor for drownings: A review of the literature (1950-1985). *Accid Anal Prev* 20: 19-25.

Ingoldsby H, Callagy G (2010) Alcohol and unnatural deaths in the West of Ireland: a 5-year review. *J Clin Pathol* 63: 900-903.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [acessado em 09 fev 2016]. Disponível: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=3550308>

Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO). Orientação sobre validação de métodos analíticos. INMETRO; 2011 [acessado em 22 fev 2016]. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8_04.pdf

Instituto Nacional de Políticas Públicas do Álcool e Outras Drogas (INPAD). II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD). INPAD; 2013 [acessado em 17 nov 2014]. Disponível em: <http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2014/03/Lenad-II-Relat%C3%B3rio.pdf>

Jimenez C, Bentura R, Segura J, De La Torre R. Protocols for stability and homogeneity studies of drugs for its application to doping control. *Analytica Chimica Acta* v.515, p. 323-331, 2004.

Jones AW, Holmgren A, Ahlner J. Toxicology findings in suicides: Concentrations of ethanol and other drugs in femoral blood in victims of hanging and poisoning in relation to age and gender of the deceased. *J Forensic Leg Med*. 2013;20:842-847.

Kaplan MS, Huguet N, Caetano R, Giesbrecht N, Kerr WC, et al. (2015) Economic Contraction, Alcohol intoxication and suicide: Analysis of the National Violent Death Reporting System. *Inj Prev* 21: 35-41.

Kaplan MS, McFarland BH, Huguet N, Conner K, Caetano R, Giesbrecht N, Nolte KB. Acute alcohol intoxication and suicide: a gender-stratified analysis of the National Violent Death Reporting System. *Inj Prev*. 2013;19:38-43.

Kassasbeh ET, Abdallat EM, Hadidi MS. Prevalence of alcohol in autopsied medico-legal cases at the National Institute of Forensic Medicine, Jordan. *J. Toxicol. Environ. Health Sci*. 2011;3(9):264-270.

Kelly E, Darke S, Ross JA review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions. *Drug Alcohol Rev*. 2004;23:319-344.

Keyes KM, Liu XC, Cerda M. The Role of Race/Ethnicity in Alcohol-attributable Injury in the United States. *Epidemiol Rev*. 2012;34:89-102.

Kolves K, Varnik A, Tooding LM, Wasserman D. The role of alcohol in suicide: A case-control psychological autopsy study. *Psychological Medicine*. 2006;36:923-930.

Kumar S, Bansal YS, Singh D, Medhi B (2015) Alcohol and Drug use in injured drivers – An emergency room study in a Regional Tertiary Care Centre of North West India. *J Clin Diagn Res* 9: HC01-HC04.

Lachenmeier DW, Godelmann R, Steiner M, Ansary B, Weigel J, Krieg G. Rapid and mobile determination of alcoholic strength in wine, beer and spirits using a flow-through infrared sensor. *Chemistry Central Journal*. 2010;4:5.

Lathi RA, Pitkaniemi J, Jones AW, Sajantila A, Poikolainen K, et al. (2014) Cause and manner of death and phase of the blood alcohol curve. *Forensic Sci Int* 244: 306-312 .

Lester, D. Alcohol availability, alcoholism, and suicide and homicide . *Am J Drug Alcohol Abuse*, 21 (1995), pp. 147-150.

Leyton V, Ponce JC, Andreuccetti G, Coelho CAS, Greve JMD, Sinagawa DM. Mortes no trânsito relacionadas ao uso de álcool no Estado de São Paulo em 2006. *Rev ABRAMET*. 2009;27(1):26-31.

Lunetta P, Penttilä A, Sarna S (2001) The role of alcohol in Accident and violent deaths in Finland. *Alcohol Clin Exp Res* 25: 1654-1661.

Lunetta P, Smith GS, Penttilä A, Sajantila A (2004) Unintentional drowning in Finland 1970-2000: a population-based study. *Int J Epidemiol* 33: 1053-1063.

Mann JJ, Apter A, Bertolotti J, Beautrais A, Currier D, Haas A, Hegerl U, Lonnqvist J, Malone K, Marusic A, Mehlum L, Patton G, Phillips M, Rutz W, Rihmer Z, Schmidtke A, Shaffer D, Silverman M, Takahashi Y, Varnik A, Wasserman D, Yip P, Hendin H. Suicide prevention strategies: A systematic review. *J Amer Med Assoc*. 2005; 294: 2064-2074.

Masahito H, Sorimachi Y, Kurosu A, Nagai T, Tokudome S (2003) Therisk of death due to alcohol-impaired driving in Japan. The Lancet 361:1132.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica Fármacos em Produtos para Alimentação Animal e Medicamentos Veterinários. 2011 [acessado em 12 jul 2015] Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Laboratorio/Guia-de-validacao-controle-de-qualidade-analitica.pdf

Ministério da Saúde. A política do ministério da saúde para a atenção integral a usuários de álcool e outras drogas. 2003 [acessado em 20 jun 2015] Disponível em:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pns_alcool_drogas.pdf

Modelli MEDS, Pratesi R, Tauil PL. Blood alcohol concentration in fatal traffic accidents in the Federal District, Brazil. Rev. Saúde Públ. 2008;42(2),350-352.

Modelli MES; Lourenço SM(2016) Alcohol Influence in Violent Deaths. J Forensic Res 7: 328

Nordrum I, Eide TJ, Jorgensen L (2000) Alcohol in a series of medicolegallyautopsied deaths in northern Norway 1973-1992. Forensic Sci Int110: 127-137.

Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. Lancet. 2007;369:1047-1053.

Organização Mundial de Saúde (OMS). 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1

Paton A. 2005. Alcohol in the body. BMJ 330: 85–7.

Pedrouzo RAV (2004) Causes of traffic accidents from a vision of socialmedicine . El combination alcohol - transit. Rev Med Urug 20: 178-186.

Poikolainen K, Alcohol and mortality: a review. J. Clin. Epidemiol. 1995;48:455-465.

Ponce JC, Andreuccetti G, Jesus MGS, Leyton V, Muñoz DR. Álcool em vítimas de suicídio em São Paulo. Rev Psiqu Clín. 2008;35(1):13-16.

Ponce JC, Muñoz DR, Andreuccettic G, Carvalho DG, Leyton V. Alcohol-related traffic accidents with fatal outcomes in the city of Sao Paulo. *Accid Anal Prev*. 2011;43:782-787.

Raffle PAB (1989) Interrelation between alcohol and accidents. *J R SocMed* 82: 132-135.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacologia*. 6. ed. Elsevier, 2007.

Reza A, Mercy JA, Krug E (2001) Epidemiology of violent deaths in the world. *Inj Prev* 7: 104-111.

Ribani M, Bottoli CBG, Collins CH, Jardim ICSF, Melo LFC. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Quim. Nova*. 2004;27(5):771-780.

Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet*. 2005;365(9548):519-530.

Rossow I, Amundsen A. Alcohol abuse and suicide: A 40-year prospective study of Norwegian conscripts. *Addiction*. 1995;90:685-691.

Rudd MD, Berman AL, Joiner Jr TE, Nock MK, Silverman MM, Mandrusiak M. Warning Signs for Suicide: Theory, Research, and Clinical Applications. *Suicide Life Threat Behav*. 2006;36(3):255-262.

Sheehan CM, Rogers RG, Williams GW, Boardman JD (2012) Gender differences in the presence of drugs in violent deaths. *Addiction* 108: 547-555.

Sinagawa DM, Godoy CD, Ponce JC, Andreuccetti G, Carvalho DG, Muñoz DR, Leyton V. Uso de álcool por vítimas de morte violenta do Estado de São Paulo. *Saúde Ética Justiça*. 2008;13(2):65-71.

Sjogren H, Eriksson A, Ahlm K, Role of alcohol in unnatural deaths: a study of all deaths in Sweden, *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2000;24:1050-1056.

Skibin L, Bilban M, Balazic J (2005) Harmful alcohol use of those whodied a violent death (the extended region of Ljubljana 1995-1999). *Forensic Sci Int* 147: S49-S52.

Stickley A, Leinsalu M, Andreev E, Razvodovsky Y, Vågerö D, McKee M. Alcohol poisoning in Russia and the countries in the European part of the former Soviet Union, 1970–2002. *J Public Health*. 2007;17(5):444-449.

Taylor B, Rehm J. The relationship between alcohol consumption and fatal motor vehicle injury: high risk at low alcohol levels. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36:1827-1834.

Trevisol FS, Custódio G, Locks LH, Trevisol DJ. Avaliação das mortes por causas externas na cidade de Tubarão (SC) no ano de 2009. *Revista da AMRIGS*. 2011;55(1),25-30.

Wagner GA, Andrade AG. Uso de álcool, tabaco e outras drogas entre estudantes universitários brasileiros. *Rev Psiquiatr Clín*. 2008;35(1):48-54.

Warner M, Smith GS, Langley JD (2000) Drowning and alcohol in New Zealand: what do the coroner's files tell us? *Aust N Z J Public Health* 24: 387-390.

Wintemute GJ, Teret SP, Kraus JF, Wright M (1990) Alcohol and drowning: An analysis of contributing factors and a discussion of criteria for case selection. *Accid Anal Prev* 22: 291-296.

World Health Organization (WHO). World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; Thirty-second report, WHO Technical Report Series, No.823, Geneva, 1992.

Zerbini T, Ponce JC, Sinagawa DM, Barbosa CR, Munoz DR, Leyton V. Blood alcohol levels in suicide by hanging cases in the state of Sao Paulo, Brazil. *J Forensic Leg Med*. 2012;19(5):294-296.