

Relato de uma exposição coletiva a superwarfarin e revisão da literatura

Report of a collective exposure to superwarfarin and literature review

Maicon Presser Cigolini¹, Izabela Lucchese Gavioli²

¹ Acadêmico da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

² Internista e Toxicologista clínica. Coordenadora Clínica do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Objetivos: Descrever um episódio de exposição coletiva a raticida do grupo superwarfarin e revisar a literatura a respeito do tema.

Descrição dos casos: Cerca de 40 pessoas, incluindo crianças, ingeriram alimento contaminado por raticida em escola pública de ensino fundamental de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Foram registrados 34 casos individuais de ingestão acidental no Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. O caso foi amplamente divulgado na imprensa local. Após avaliação médica inicial, 19 pacientes apresentaram sintomas inespecíficos (como náuseas, dor abdominal e xerostomia), enquanto os outros permaneceram assintomáticos. Todos os pacientes foram acompanhados laboratorialmente, mediante controle do tempo de protrombina. Três deles apresentaram prolongamento do tempo de protrombina, tendo recebido vitamina K para reverter a coagulopatia. Dados locais e a revisão da literatura indicam que as exposições a raticidas da família dos superwarfarins são bastante frequentes. A ação desses agentes tóxicos ocorre principalmente sobre os fatores de coagulação produzidos pelo fígado e dependentes de vitamina K.

Conclusões: Os pacientes expostos ao superwarfarin evoluíram bem, concordando com a literatura publicada, que indica que casos graves são incomuns. O seu acompanhamento e tratamento seguiu a indicação de utilizar a vitamina K como antídoto apenas nos casos em que se detecta efeito clínico ou laboratorial do agente tóxico.

DESCRIPTORIOS: ENVENENAMENTO; TOXICOLOGIA; ANTÍDOTOS; HEMORRAGIA; TEMPO DE PROTROMBINA; COAGULAÇÃO SANGUÍNEA; VITAMINA K/uso terapêutico.

ABSTRACT

Aims: To describe an episode of collective exposure to rodenticide of the superwarfarin group and to review the literature on the subject.

Cases description: About 40 people, including children, ate food contaminated with rodenticide in a public elementary school in Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Thirty-four individual cases of accidental ingestion were reported to the Toxicology Information Center of Rio Grande do Sul. The case was widely publicized in the local press. After initial medical evaluation, 19 patients had nonspecific symptoms (like nausea, abdominal pain and dry mouth), while the other remained asymptomatic. All patients were monitored by controlling the prothrombin time. Three of them showed prolongation of prothrombin time and received vitamin K to reverse the coagulopathy. Local data and the literature review indicate that exposures to rodenticides of the family of superwarfarins are frequent. The toxic action of these agents occurs mainly on clotting factors produced by the liver and vitamin K-dependent.

Conclusions: The patients exposed to superwarfarin had a good outcome, in accordance with published literature, which indicates that severe cases are rare. The monitoring and treatment followed the indication of vitamin K as antidote only in cases where clinical or laboratorial effect of the toxic agent is detected.

KEY WORDS: POISONING; TOXICOLOGY; ANTIDOTES; HEMORRHAGE; PROTHROMBIN TIME; BLOOD COAGULATION; VITAMIN K/therapeutic use.

Recebido: setembro de 2011; aceito: fevereiro de 2012.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:
MAICON PRESSER CIGOLINI
Av. Clemenciano Barnasque, 160/502 – Bairro Teresópolis
CEP 91720-260, Porto Alegre, RS, Brasil
Telefone: (51) 8274-8957
E-mail: maiconcigolini@gmail.com

INTRODUÇÃO

As exposições a raticidas com ação anticoagulante conhecidos como superwarfarin representam uma importante fonte de intoxicação, seja de maneira acidental (sobretudo em crianças) ou intencional (principalmente tentativas de suicídio). Mais de 16.000 casos anuais de intoxicação por raticidas desse grupo foram reportados, nos últimos anos, nos Estados Unidos.¹ Entre 2005 e 2009, o Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS) atendeu a um total de 2.488 casos cujo agente era desse grupo.²⁻⁶ A distribuição apresenta um padrão bimodal em relação à faixa etária: 46,5% dos pacientes afetados tinham entre 1 e 4 anos, e 25,7% entre 20 e 39 anos (dados não publicados). Embora frequente, o manejo desses casos por vezes ainda ocorre de forma empírica, havendo grande número de emergencistas que prescrevem o antídoto profilaticamente, em prejuízo da adequada avaliação do caso e sem evidência de benefícios ao paciente.

No presente estudo, descreve-se um caso de exposição coletiva ao superwarfarin. Neste relato observaram-se os preceitos éticos da resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde e foi obtido consentimento informado, com vistas à publicação, da direção da escola onde ocorreu o acidente.

RELATO DOS CASOS

O episódio ocorreu em uma escola pública de ensino fundamental de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, onde cerca de 40 pessoas ingeriram alimento contaminado por bromadiolona, um tipo de raticida da família dos superwarfarins.

O caso foi atendido pelo CIT/RS, para o qual foi relatado que, após estudantes e funcionários da escola terem almoçado, perceberam grânulos róseos no fundo da panela na qual havia sido preparado o alimento. Junto da cozinha foi encontrada a embalagem do raticida. Como a ingestão foi inadvertida, não foi possível o cálculo da dose de exposição ao agente tóxico (foi cogitado possível dolo por parte de terceiros, em ocorrência policial amplamente divulgada pela imprensa local). Após contato de funcionário da escola, a orientação foi de que aqueles que ingeriram o alimento possivelmente contaminado deveriam procurar um serviço de saúde imediatamente.

Os pacientes foram encaminhados para Unidades Básicas de Saúde da cidade, onde foram examinados pelos médicos assistentes. Junto ao CIT/RS foram registrados 34 casos individuais, dos quais 15 pacientes estavam assintomáticos, e o restante apresentou os sintomas descritos na Tabela 1. Todos foram

monitorados pelo tempo de protrombina (TP), tendo três pacientes apresentado redução da atividade de protrombina (atividade em torno de 60% desde o primeiro exame, o qual foi coletado aproximadamente 3 horas após a exposição), recebendo vitamina K para prevenir hemorragias.

Tabela 1. Sintomatologia referida pelos 19 pacientes sintomáticos no primeiro atendimento médico, duas a três horas após exposição acidental ao superwarfarin. Alguns pacientes apresentaram mais de um sintoma.

Sintoma	Número de pacientes
Dor abdominal	9
Cefaleia	7
Xerostomia	5
Náuseas	3

DISCUSSÃO

Superwarfarins (brodifacum, bromadiolona, difetialona) são similares à warfarina, porém com grupos fenóis no lugar do grupo metil terminal, resultando em compostos lipossolúveis, cuja ação anticoagulante é cerca de cem vezes mais potente que a do grupo assemelhado.^{7,8} A ação do superwarfarin ocorre por dois mecanismos: 1) Antagonismo da vitamina K: inibição da síntese hepática dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (protrombina, fatores VII, IX, X e também das proteínas C e S) – resultando em hipoprotrombinemia e efeitos hemorrágicos. O efeito tóxico ocorre por inibição das enzimas 2,3-epóxido-redutase e quinona-redutase, impedindo a ativação da vitamina K.^{9,10} 2) Ação vascular: atividade direta nos vasos causando vasodilatação, ingurgitamento e aumento da fragilidade capilar.^{11,13}

Esses raticidas apresentam eliminação bifásica (fase inicial de dois a oito dias e fase lenta de 170 dias). São bem absorvidos pelo sistema digestivo, e o início da ação anticoagulante não é imediato, uma vez que os fatores de coagulação pré-formados não são afetados. Efeitos anticoagulantes podem surgir em 8-12 horas, mas comumente são retardados em um a dois dias após a exposição.¹²

Os casos de intoxicação podem ser estadiados de acordo com a gravidade:^{13,14}

- Leve: distúrbios da coagulação detectados somente por análise laboratorial.
- Moderado: hematomas, hematúria, melena, hemorragia gengival, hemorragia conjuntival, sangramento excessivo em pequenos cortes ou áreas de punção.

- Grave: hemorragia digestiva importante, hemorragia retroperitoneal, acidente vascular encefálico hemorrágico, choque hipovolêmico.

O tratamento envolve o uso de vitamina K, a qual não deve ser utilizada de maneira profilática (isto é, sem alteração laboratorial ou manifestação hemorrágica), uma vez que altera o tempo de protrombina, que é o parâmetro para estadiamento, acompanhamento e determinação da duração do tratamento.^{9,13-15}

Intoxicações com algum superwarfarínico podem levar a sangramentos, prolongamento do TP, do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do INR (*International Normalized Ratio*, traduzido como Índice Normalizado Internacional). Em alguns casos, pode exigir doses massivas de vitamina K (50-800 mg/dia), por períodos longos (meses) para controle da coagulopatia.¹⁵⁻¹⁷ Em casos graves, pacientes com hemorragia podem necessitar de transfusão de sangue total, plasma fresco ou plasma fresco congelado para restaurar rapidamente os fatores de coagulação. Nesses casos, o tempo de protrombina deve ser monitorado a cada 3 horas.^{13,14}

Apesar do risco potencial, casos graves são raros, sendo necessária uma grande ingestão para acarretar manifestação hemorrágica. A dose letal estimada para uma pessoa de 60 kg é de 15 mg de brodifacum (produtos comerciais registrados usualmente apresentam baixas concentrações). Na maioria dos casos, os pacientes ficam assintomáticos e alguns apresentam apenas alterações em provas de coagulação; é preciso ingerir grande quantidade do produto para atingir níveis séricos significativos, o que não é comum em ingestões acidentais.

Idealmente, a monitorização do TP deve ser feita no primeiro atendimento, para controle, e repetida até completar 48-72 horas da ingestão. O exame antes desse prazo pode subdiagnosticar os casos em pacientes assintomáticos.¹⁵ Após esse período, se o resultado seguir normal, provavelmente a ingestão não foi significativa. Entretanto, em casos de ingestão acidental ou de doses muito pequenas, a conduta expectante é bem aceita, dispensando a avaliação laboratorial.

Os sintomas apresentados no atendimento inicial pelos pacientes do presente caso (dor abdominal, xerostomia, cefaleia e náusea) dificilmente guardam correlação específica com o agente intoxicante. São inespecíficos e poderiam estar relacionados à rejeição da substância estranha pelo sistema digestivo e, até mesmo, a fatores psicossomáticos associados. Na casuística do CIT/RS, a grande maioria dos casos não mostraram sintomas. A grande exposição deste caso na mídia e suas implicações policiais e jurídicas podem,

eventualmente, ter propiciado sintomas associados ao medo e ansiedade das vítimas. Da mesma forma, os três pacientes que necessitaram do antídoto (vitamina K), tiveram índices elevados do TP desde o atendimento inicial (o qual ocorreu aproximadamente 2-3 horas após a ingestão), não sendo possível, dessa forma, atribuir necessariamente ao agente tóxico a coagulopatia apresentada por eles.

Em casos de exposição não intencional (notadamente em crianças, circunstância frequente nas solicitações de centros toxicológicos), não é necessária qualquer medida de descontaminação do sistema digestivo, incluindo o uso de carvão ativado. A ausência de ação sobre os fatores de coagulação já circulantes propiciam um prognóstico favorável sem intervenções propedêuticas ou terapêuticas. Um estudo prospectivo com ingestão acidental de superwarfarin por crianças menores de seis anos, evidenciou ausência de sangramentos em todos os 20.000 pacientes.¹⁵ Portanto, em ingestões acidentais com crianças, não há recomendação para monitorização laboratorial.^{9,15,19,20}

CONCLUSÕES

Dados do CIT/RS e a revisão da literatura indicam que as intoxicações por raticidas da família dos superwarfarins são comuns e afetam principalmente dois grupos (a faixa pediátrica por ingestão acidental e adultos jovens por tentativas de suicídio). A ação desses agentes tóxicos ocorre principalmente sobre os fatores de coagulação produzidos pelo fígado e dependentes de vitamina K. Os efeitos hemorrágicos ou a manifestação laboratorial (prolongamento do tempo de protrombina) não são efeitos imediatos, por isso esse exame deve ser monitorizado nas primeiras 72 horas da exposição, e apenas em casos de exposição a (ou suspeita de) doses altas. Em casos de ingestão acidental por crianças não há indicação de exames laboratoriais, uma vez que não foram descritos casos de sangramento nessas circunstâncias.

Os pacientes deste relato evoluíram bem, de acordo com o que é descrito na literatura, que indica que casos graves são incomuns. O seu acompanhamento e tratamento seguiu a indicação de utilizar a vitamina K como antídoto apenas nos casos em que se detecta efeito clínico ou laboratorial do agente tóxico.

REFERÊNCIAS

1. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica 2009-2010. [Internet. Citado em 19 fev 2012]. Disponível em: http://www.cit.rs.gov.br/images/stories/rel_2009.pdf

2. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica 2008. [Internet. Citado em 19 fev 2012]. Disponível em: http://www.cit.rs.gov.br/images/dados_publicados/rel_atend_2008.pdf
3. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica 2007. [Internet. Citado em 19 fev 2012]. Disponível em: http://www.cit.rs.gov.br/images/dados_publicados/rel_atend_2007.pdf
4. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica 2006. [Internet. Citado em 19 fev 2012]. Disponível em: http://www.cit.rs.gov.br/images/dados_publicados/rel_atend_2006.pdf
5. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Toxicovigilância – Toxicologia Clínica 2005. [Internet. Citado em 19 fev 2012]. Disponível em: http://www.cit.rs.gov.br/images/dados_publicados/rel_atend_2005.pdf
6. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2005 Sept;23(5):589-666.
7. Hadler MR, Shadbolt RS. Novel 4-hydroxycoumarin anticoagulants active against resistant rats. *Nature.* 1975 Jan 24;253(5489):275-7.
8. Berry RG, Morrison JA, Watts JW, et al. Surreptitious superwarfarin ingestion with brodifacoum. *South Med J.* 2000;93(1):74-5.
9. Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, et al. Anticoagulant rodenticides. *Toxicol Rev.* 2005;24(4):259-69.
10. Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 2007 Jul;82(7):656-60.
11. Boettcher S, Wacker A, Moerike K, et al. Acquired coagulopathy caused by intoxication with the superwarfarin-type anticoagulant flocoumafen. *Eur J Haematol.* 2011 Feb; 86(2):173-5.
12. Bachmann KA, Sullivan TJ. Disposition and pharmacodynamic characteristics of brodifacoum in warfarin-sensitive rats. *Pharmacology.* 1983;27(5):281-8.
13. Olson KR. *Poisoning & drug overdose.* 2th ed. New Jersey: Prentice-Hall Internacional; 1994. 569 p.
14. Tasheva, M. *Anticoagulant Rodenticides.* Geneva: World Health Organization; 1995. (Environmental Health Criteria, 175).
15. Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45(1):1-22.
16. Laposata M, Van Cott EM, Lev MH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 1-2007. A 40-year-old woman with epistaxis, hematemesis, and altered mental status. *N Engl J Med.* 2007;356(2):174.
17. Bruno GR, Howland MA, McMeeking A, et al. Long-acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med.* 2000;36(3):262.
18. Hollinger BR, Pastoor TP. Case management and plasma half-life in a case of brodifacoum poisoning. *Arch Intern Med.* 1993;153(16):1925.
19. Ingels M, Lai C, Tai W, et al. A prospective study of acute, unintentional, pediatric superwarfarin ingestions managed without decontamination. *Ann Emerg Med.* 2002 Jul;40(1):73-8.
20. Kanabar D, Volans G. Accidental superwarfarin poisoning in children-less treatment is better. *Lancet.* 2002 Sept 28; 360(9338):963.