



INTOXICAÇÃO POR CUMARÍNICOS: UMA REVISÃO CIENTÍFICA

CUMARIN POISONING: A SCIENTIFIC REVIEW

INTOXICACIÓN POR CUMARÍNICOS: UNA REVISIÓN CIENTÍFICA



10.56238/edimpecto2025.028-020

Lucas Andreguete Bovo

Graduando de Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: lucasbovo1@gmail.com

Lucas Kieling

Graduando de Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: kieling_lucas@hotmail.com

Ana Terezinha Konzen

Graduanda de Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: atkonzen@gmail.com

Amanda Martins Fagundes

Graduando de Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: amanda.mfaggundes@gmail.com

Valentina Tonin de Almeida

Graduanda de Medicina

Instituição: UCS

E-mail: Vtalmeida@ucs.br

João Victor Romani e Souza

Graduando de Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: JV_romani@outlook.com

Isadora Magon Giacomello

Graduanda de Medicina

Instituição: UCS

E-mail: imgiacomello@ucs.br



Natália Biondo Cappelletti

Graduanda de Medicina

Instituição: UCS

E-mail: nbcappelletti@ucs.br

Débora Ribas Longhi

Graduada de Medicina

Instituição: UCS

E-mail: drlonghi@ucs.br

Aline Machado de Moura

Graduando de Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: aline.moura@ufcspa.edu.br

Mariana Guimarães Desimon

Médica

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

E-mail: marign2693@gmail.com

Pedro Antônio Acevedo de Gomes

Graduando de Medicina

Instituição: UCPEL

E-mail: pedro.gomes@sou.ucpel.edu.br

Luísa Acevedo de Gomes

Graduando de Medicina

Instituição: UCPEL

E-mail: luisa.gomes@sou.ucpel.edu.br

Yasmin Ferreira Coelho

Graduando de Medicina

Instituição: UCPEL

E-mail: yasmin.coelho@sou.ucpel.edu.br

Vinícius Etchegaray Niemczewski

Graduando de Medicina

Instituição: UCPEL

E-mail: vinicius.en@gmail.com

RESUMO

Este capítulo apresenta uma revisão científica sobre a intoxicação por cumarínicos em humanos, abordando sua fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e manejo. Os cumarínicos, antagonistas da vitamina K, inibem a síntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, resultando em coagulopatia.¹ A intoxicação pode ser acidental ou intencional, constituindo um relevante problema de saúde pública.³ O diagnóstico é fundamentado na história clínica e na elevação do Tempo de Protrombina (TP) e da Razão Normalizada Internacional (RNI).² O tratamento envolve medidas de suporte e a administração de vitamina K1 (fitomenadiona) como antídoto.² Em casos de hemorragia grave, a reposição de fatores de coagulação com Concentrado de Complexo Protrombínico (CCP) ou Plasma Fresco Congelado (PFC) é crucial.⁵ Um desafio particular é o manejo da intoxicação por "supervarfarinas", raticidas de segunda geração com alta potência e meia-vida prolongada, que exigem terapia de longa duração.⁶ A epidemiologia no Brasil é complexa devido à prevalência de raticidas



ilegais ("chumbinho"), que frequentemente contêm outras substâncias tóxicas, mascarando o perfil real das intoxicações por cumarínicos e exigindo atenção diagnóstica.⁸

Palavras-chave: Intoxicação Exógena. Cumarínicos. Antagonistas da Vitamina K. Hemorragia. Vitamina K.

ABSTRACT

This chapter presents a scientific review of coumarin poisoning in humans, addressing its pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and management. Coumarins, vitamin K antagonists, inhibit hepatic synthesis of coagulation factors II, VII, IX, and X, resulting in coagulopathy.¹ Poisoning can be accidental or intentional, constituting a significant public health problem.³ Diagnosis is based on clinical history and elevated prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR).² Treatment involves supportive measures and the administration of vitamin K1 (phytomenadione) as an antidote.² In cases of severe bleeding, replacement of coagulation factors with Prothrombin Complex Concentrate (PCC) or Fresh Frozen Plasma (FFP) is crucial.⁵ A particular challenge is the management of poisoning by "superwarfarin" high-potency second-generation rodenticides with a prolonged half-life, which require long-term therapy.⁶ The epidemiology in Brazil is complex due to the prevalence of illegal rodenticides ("chumbinho"), which often contain other toxic substances, masking the real profile of coumarin poisoning and requiring diagnostic attention.⁸

Keywords: Exogenous Poisoning. Coumarins. Vitamin K Antagonists. Hemorrhage. Vitamin K.

RESUMEN

Este capítulo presenta una revisión científica sobre la intoxicación por cumarínicos en humanos, abordando su fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y manejo. Los cumarínicos, antagonistas de la vitamina K, inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación II, VII, IX y X, lo que da lugar a una coagulopatía.¹ La intoxicación puede ser accidental o intencionada, lo que constituye un importante problema de salud pública.³ El diagnóstico se basa en la historia clínica y en el aumento del tiempo de protrombina (TP) y de la razón normalizada internacional (RNI).² El tratamiento consiste en medidas de apoyo y la administración de vitamina K1 (fitomenadiona) como antídoto.² En casos de hemorragia grave, es crucial la reposición de factores de coagulación con concentrado de complejo protrombínico (CCP) o plasma fresco congelado (PFC).⁵ Un reto particular es el manejo de la intoxicación por «supervarfarinas», raticidas de segunda generación con alta potencia y vida media prolongada, que requieren una terapia de larga duración.⁶ La epidemiología en Brasil es compleja debido a la prevalencia de raticidas ilegales («chumbinho»), que a menudo contienen otras sustancias tóxicas, lo que enmascara el perfil real de las intoxicaciones por cumarínicos y requiere atención diagnóstica.⁸

Palabras clave: Intoxicación Exógena. Cumarínicos. Antagonistas de la Vitamina K. Hemorragia. Vitamina K.



1 INTRODUÇÃO

Os cumarínicos representam uma classe de compostos com uma dualidade notável: são tanto medicamentos essenciais na prevenção de eventos tromboembólicos quanto potentes toxinas utilizadas como raticidas.² A varfarina, principal representante terapêutico, é amplamente prescrita para pacientes com fibrilação atrial, próteses valvares cardíacas e histórico de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.¹⁰ No Brasil, é o anticoagulante oral primário distribuído pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e classificado como medicamento de alta vigilância devido à sua estreita janela terapêutica.¹⁰

Simultaneamente, a ampla disponibilidade de cumarínicos como rodenticidas os torna uma causa comum de intoxicações humanas, seja por ingestão acidental, especialmente por crianças, ou em tentativas de autoextermínio.³ Essa onipresença em ambientes domésticos e agrícolas posiciona a intoxicação por cumarínicos como um persistente problema de saúde pública.³

Para a toxicologia clínica, é fundamental a distinção entre os cumarínicos de primeira e segunda geração, cujas propriedades farmacológicas determinam a gravidade e a duração do quadro clínico.⁴

- Primeira Geração (ex: Varfarina): Caracterizam-se por uma meia-vida relativamente curta (aproximadamente 40 horas) e menor potência. Seu principal uso hoje é terapêutico.¹
- Segunda Geração ("Supervarfarinas"; ex: Brodifacume, Bromadiolona): Desenvolvidos para superar a resistência dos roedores à varfarina, esses compostos são até 100 vezes mais potentes e possuem uma meia-vida de eliminação extremamente longa, que pode se estender por semanas a meses.⁷ Essa persistência resulta em um efeito anticoagulante profundo e duradouro após uma única exposição, tornando o manejo da intoxicação um desafio clínico complexo e prolongado.⁶

2 METODOLOGIA

Este capítulo consiste em uma revisão da literatura científica, elaborada a partir de uma busca sistemática em bases de dados como PubMed, SciELO e LILACS.⁹ A síntese do conhecimento foi focada exclusivamente em intoxicações humanas e priorizou artigos de pesquisa revisados por pares, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e protocolos emitidos por órgãos governamentais, como o Ministério da Saúde do Brasil.¹²

3 RESULTADOS

3.1 FISIOPATOLOGIA

O mecanismo de ação dos cumarínicos está intrinsecamente ligado ao papel da vitamina K na hemostasia. A coagulação sanguínea é um processo em cascata que depende da ativação de diversas

proteínas, conhecidas como fatores de coagulação.⁹ A vitamina K é um cofator essencial para a ativação dos fatores II (protrombina), VII, IX e X, além das proteínas anticoagulantes C e S.⁹

Este processo ocorre através do "ciclo da vitamina K". A vitamina K em sua forma ativa (hidroquinona) é utilizada por uma enzima para ativar os fatores de coagulação, sendo oxidada a uma forma inativa (epóxido) no processo. Para manter a hemostasia, a enzima Vitamina K Epóxido Redutase (VKOR) continuamente recicla o epóxido de volta à forma ativa.¹

Os cumarínicos atuam como inibidores competitivos da VKOR, bloqueando a reciclagem da vitamina K e induzindo um estado de deficiência funcional.¹ O fígado continua a produzir os precursores dos fatores de coagulação, mas estes são biologicamente inativos. A coagulopatia se manifesta com um período de latência, à medida que os fatores de coagulação ativos já circulantes são depletados. O fator VII, com a meia-vida mais curta (cerca de 6 horas), é o primeiro a diminuir, tornando o Tempo de Protrombina (TP) o marcador laboratorial mais precoce e sensível, com alterações evidentes entre 24 a 48 horas após a exposição.¹

3.2 QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da intoxicação por cumarínicos são consequência direta da coagulopatia e do risco aumentado de sangramento.¹⁵ O quadro pode variar de assintomático, com apenas alterações laboratoriais, a hemorragias graves e potencialmente fatais.¹⁵ O sangramento pode ocorrer em qualquer parte do corpo, espontaneamente ou após traumas mínimos. Os sinais e sintomas mais comuns em humanos incluem ¹⁵:

- Hemorragias mucocutâneas: Epistaxe (sangramento nasal), sangramento gengival, equimoses (hematomas) e petéquias.
- Hemorragia gastrointestinal: Hematêmese (vômito com sangue), melena (fezes escuras) ou hematoquezia (sangue vivo nas fezes).
- Hemorragia geniturinária: Hematúria (sangue na urina).
- Hemorragia do Sistema Nervoso Central (SNC): A complicação mais grave, podendo causar cefaleia, alteração do nível de consciência, déficits neurológicos focais, coma e óbito.

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na tríade de história de exposição, quadro clínico compatível e confirmação laboratorial.

- Anamnese e Exame Físico: A investigação sobre a exposição a raticidas ou o uso terapêutico de varfarina é fundamental. O exame físico deve focar na busca por sinais de sangramento.¹⁵
- Avaliação Laboratorial: O exame central é o coagulograma.



- Tempo de Protrombina (TP) e Razão Normalizada Internacional (RNI): Um TP e RNI acentuadamente prolongados são os achados característicos e confirmatórios.¹⁵ Devido à latência fisiopatológica, a coleta deve ser realizada entre 24 a 48 horas após a ingestão suspeita, pois um resultado normal antes desse período não exclui a intoxicação.²
- Outros Exames: O Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) também se prolonga, mas mais tardiamente que o TP. A contagem de plaquetas e os níveis de fibrinogênio são tipicamente normais, auxiliando no diagnóstico diferencial com outras coagulopatias, como a coagulação intravascular disseminada (CIVD).¹⁵

3.4 MANEJO CLÍNICO E TERAPÊUTICA

A abordagem terapêutica é estratificada conforme a presença de sangramento e o nível do RNI. O princípio fundamental é "tratar o paciente, não o veneno".¹⁵

- Medidas Gerais e Descontaminação: A estabilização hemodinâmica (ABC da emergência) é prioritária em pacientes com sangramento ativo.¹⁵ A administração de carvão ativado pode ser considerada em ingestões deliberadas e significativas se o paciente se apresentar em até 1-2 horas.² A lavagem gástrica e a indução de vômito são geralmente contraindicadas pelo risco de sangramento e aspiração.²
- Antídoto Específico: Vitamina K1 (Fitomenadiona): A vitamina K1 é o antídoto que permite ao fígado retomar a síntese de fatores de coagulação ativos.² Seu efeito, no entanto, não é imediato, levando de 6 a 24 horas para iniciar a correção da coagulopatia.⁵ A via oral é preferencial para pacientes estáveis, enquanto a via intravenosa (administrada lentamente) é reservada para casos de hemorragia grave.⁵
- Manejo da Hemorragia Grave: Em pacientes com sangramento grave, a reposição imediata dos fatores de coagulação é essencial.
- Concentrado de Complexo Protrombínico (CCP): É o tratamento de escolha, pois fornece os fatores II, VII, IX e X de forma concentrada, permitindo uma reversão rápida do RNI com baixo volume de infusão.⁵
- Plasma Fresco Congelado (PFC): Uma alternativa que contém todos os fatores, mas requer maiores volumes e tempo para preparo.⁵

Tabela 1: Diretrizes para o Manejo da Intoxicação por Cumarínicos^{2,5}

Cenário clínico	RNI	Conduta recomendada
Assintomático	Normal	Observação. Repetir RNI em 24-48h
Assintomático	4.5 - 10	Suspender cumarínico (se em uso terapêutico). Considerar uso de Vitamina K: 1 a 2,5mg VO



Sangramento não significativo	> 10	Suspender cumarínico (se em uso terapêutico). Considerar Vitamina K1, 1-2.5 mg VO.
Sangramento	Qualquer	Estabilização hemodinâmica. Suspender cumarínico. Vitamina K1 10 mg IV (infusão lenta). + Concentrado de Complexo Protrombínico (CCP) 25-50 U/kg

Fonte: O autor, 2025

4 DISCUSSÃO

4.1 EPIDEMIOLOGIA E O DESAFIO DOS RATICIDAS ILEGAIS NO BRASIL

Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) indicam que os raticidas são uma causa importante de intoxicação no Brasil.⁸ Os grupos mais vulneráveis são crianças de 1 a 4 anos (exposições acidentais) e adolescentes/adultos jovens (tentativas de suicídio).³ Entre 2008 e 2022, foram registradas 48.448 notificações de intoxicação por raticidas no país.¹⁷

No entanto, a interpretação desses dados é complexa devido à ampla circulação de produtos ilegais vendidos como raticidas, notavelmente o "chumbinho".⁸ Análises toxicológicas demonstram que o "chumbinho" geralmente não contém cumarínicos, mas sim agrotóxicos de alta toxicidade aguda, como o carbamato aldicarbe, um inibidor da colinesterase.⁸ Os sistemas de notificação, como o SINITOX, não diferenciam as intoxicações por cumarínicos legalizados daquelas por "chumbinho".⁸ Isso tem implicações clínicas graves, pois a síndrome colinérgica causada pelo "chumbinho" (tratada com atropina) é drasticamente diferente da coagulopatia por cumarínicos (tratada com vitamina K1).⁸ A alta letalidade atribuída genericamente aos "raticidas" é provavelmente impulsionada pela toxicidade fulminante dos componentes do "chumbinho", e não pelo efeito hemorrágico mais lento dos cumarínicos.⁸

4.2 DESAFIOS NO MANEJO DA INTOXICAÇÃO POR SUPERVARFARINAS

As supervarfarinas apresentam desafios clínicos únicos devido à sua farmacocinética.⁷ A meia-vida extremamente longa resulta na necessidade de tratamento com vitamina K1 por semanas ou meses para prevenir a recorrência da coagulopatia.⁴ Este tratamento prolongado acarreta dificuldades de adesão pelo paciente, custos elevados e a necessidade de monitoramento ambulatorial rigoroso do RNI.⁷

Adicionalmente, faltam diretrizes clínicas padronizadas e baseadas em evidências para o manejo da intoxicação por supervarfarinas.⁶ As decisões sobre dose e duração da terapia são em grande parte empíricas. A maioria dos laboratórios hospitalares também não consegue identificar o agente específico, tornando o RNI o único marcador para guiar a terapia, o que dificulta a previsão da duração do tratamento.⁷

4.3 IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE PÚBLICA E PREVENÇÃO

A prevenção é a estratégia mais eficaz para reduzir a morbimortalidade. Isso envolve uma abordagem multifacetada:

Regulamentação e Fiscalização: A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desempenha um papel crucial na regulamentação de raticidas e no combate a produtos ilegais como o "chumbinho".¹³ A proibição de agentes de alta toxicidade aguda para uso doméstico é uma medida fundamental de saúde pública.¹³

Educação e Prevenção Primária: Campanhas de conscientização sobre o uso e armazenamento seguros de raticidas são essenciais.¹² Produtos tóxicos devem ser mantidos em suas embalagens originais e fora do alcance de crianças.¹² O uso de estações de isca invioláveis é recomendado para limitar o acesso de não-alvos.¹³

Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox): Esses centros oferecem suporte especializado 24 horas para profissionais de saúde e para o público, auxiliando no diagnóstico e manejo de casos de intoxicação e melhorando os desfechos clínicos.¹⁴

5 CONCLUSÃO

A intoxicação por cumarínicos é uma condição de grande relevância clínica, cujo manejo eficaz depende do reconhecimento rápido, diagnóstico laboratorial preciso e terapia estratificada. Enquanto o tratamento para a intoxicação por varfarina é bem definido, as supervarfarinas impõem desafios significativos devido à sua toxicidade prolongada e à falta de protocolos de tratamento baseados em evidências. No Brasil, o cenário epidemiológico é agravado pela confusão com raticidas ilegais, o que exige alta suspeita clínica para diferenciar as síndromes tóxicas e instituir o tratamento correto. A redução da morbimortalidade associada a essas intoxicações depende de uma abordagem integrada, que englobe a capacitação clínica, a melhoria da vigilância epidemiológica, a fiscalização rigorosa e, sobretudo, a prevenção primária através da educação em saúde.



REFERÊNCIAS

1. Barbosa, R. R. A., et al. (2023). Construção e validação do protocolo EmpoderACO para mudança de comportamento de pacientes em anticoagulação oral com varfarina. *Ciência & Saúde Coletiva*, 28(7), 2033-2048.
2. Batlouni, M. (2006). Anticoagulantes orais. *Einstein (São Paulo)*, 4(1), 35-40.
3. Carcao, M. D. (2015). How I treat poisoning with vitamin K antagonists. *Blood*, 125(3), 438-445.
4. Carvalho, M., et al. (2016). Intoxicação por supervarfarina: um desafio diagnóstico e terapêutico. *Acta Médica Portuguesa*, 29(11), 748.
5. Ferreira, M. C., & Figueiredo, M. A. A. (2013). Epidemiologia das intoxicações humanas por raticidas no Brasil. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, 4(3), 861-870.
6. Freixo, A., et al. (2015). Intoxicação por supervarfarina. *Acta Médica Portuguesa*, 28(3), 389-392.
7. Ministério da Saúde (Brasil). (2018). O agente comunitário de saúde na prevenção das intoxicações por agrotóxicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
8. Ministério da Saúde (Brasil). (2002). Manual de Controle de Roedores. Brasília, DF: Fundação Nacional de Saúde.
9. Papini, S., & Nakagawa, L. E. (2014). Rodenticide intoxication in Brazil. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 57(6), 992-998.
10. Práticas Preventivas e Práticas Curativas na Medicina 2. (2021). Atena Editora.
11. Stefanello, B., Borges, A. T. R., & Cavalheiro Filho, C. (2015). Intoxicação cumarínica. In: *Cardiologia de emergências em fluxogramas*. Manole.
12. Tade Clinicagem. (s.d.). Intoxicação por Varfarina. Acessado em 2024.
13. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). (s.d.). Intoxicações por raticidas. Repositório Institucional da UFSC.
14. UFSJ. (s.d.). Protocolo de Uso da Varfarina. Universidade Federal de São João del-Rei.
15. Vais, A. A., et al. (2015). Intoxicação por varfarina: relato de caso. *Revista Uningá*, 46, 43-47.
16. Acervo Mais. (2021). Intoxicações medicamentosas: uma revisão de literatura sobre os principais tratamentos e antídotos. *Acervo Científico*.
17. Barbosa-Lima, R., et al. (2024). Intoxicações exógenas por raticidas notificadas no Brasil entre 2008 e 2022. *Journal of Health and Biological Sciences*, 12(1), 1-7.