

DIZERES DE TEXTO DE BULA – PROFISSIONAL DA SAÚDE

soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquético

imunoglobulina heteróloga contra o veneno de *Bothrops* sp: 5,0 mg/mL e
imunoglobulina heteróloga contra o veneno de *Lachesis muta*: 3,0 mg/mL.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 5,0 mg de veneno-referência de *Bothrops* sp e 3,0 mg de veneno-referência de *Lachesis muta*, no total de no mínimo 50,0 mg de veneno-referência de *Bothrops* sp e 30,0 mg de veneno-referência de *Lachesis muta* por frasco-ampola com 10 mL de soro.

Cada cartucho contém 5 frascos-ampola com 10 mL de soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquético.

O soro antibotrópico (pentavalente) antilaquético é apresentado em frasco-ampola contendo 10 mL de solução injetável da fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas, específicas e purificadas, capazes de neutralizar no mínimo 50,0 mg de veneno-referência de *Bothrops* sp e 30,0 mg de veneno-referência de *Lachesis muta* (soroneutralização em camundongo). O soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquético é obtido a partir do plasma de equinos hiperimunizados, com uma mistura de venenos de cinco espécies de serpentes do gênero *Bothrops* sp (*B. jararaca*, *B. alternatus*, *B. jararacussu*, *B. moojeni* e *B. neuwiedi*), e a partir do plasma de equinos hiperimunizados com veneno de serpentes da espécie *Lachesis muta*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 10 mL contém:

- fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas que neutralizam, no mínimo, 50 mg de veneno-referência de *Bothrops* sp e 30,0 mg de veneno-referência de *Lachesis muta* (soroneutralização em camundongo);
- fenol ----- 35 mg (máximo);
- solução fisiológica a 0,85% ----- q.s.p. 10 mL .

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O soro antiofídico (pentavalente) e antiofídico é indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de serpentes do gênero *Bothrops* e *Lachesis*.

As imunoglobulinas específicas contidas no soro ligam-se especificamente ao veneno ainda não fixado nas células dos tecidos eletivos, neutralizando-o. As doses de antiveneno devem ser suficientemente elevadas, como recomendadas, para que o antiveneno seja encontrado com relativo excesso no meio sanguíneo circulante, dentro de um período de tempo relativamente curto. Nestas condições, quanto mais precoce for a administração do soro, maior será o seu potencial terapêutico.

É importante que a identificação da serpente responsável pela picada, quando possível, seja feita pela captura cuidadosa e segura do animal. Caso não seja possível ou haja risco no ato da captura, deve-se priorizar o transporte do paciente ao serviço médico o mais rapidamente. Nesse caso, deve ser realizado o diagnóstico clínico e a orientação terapêutica baseada na presença e intensidade da sintomatologia característica do tipo envenenamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não há ensaios clínicos controlados para a avaliação de eficácia do soro antiofídico (pentavalente) e antiofídico, que é de origem equina (heteróloga), porém a sua capacidade em neutralizar as atividades tóxicas da toxina é comprovada através de modelos animais de laboratório e pelo uso sistemático em pacientes. A literatura nacional evidencia, por meio de estudo realizado em hospital de referência, a eficácia do soro antiofídico-laquético na neutralização dos efeitos sistêmicos do envenenamento em pacientes picados por serpentes do gênero *Bothrops* ou *Lachesis*. Após 24 horas do tratamento antiveneno, espera-se a normalização dos distúrbios de coagulação, quando o antiveneno específico é administrado na dose correta (Trans R Soc Trop Med Hyg 2004;98:28-42).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O soro antiofídico (pentavalente) e antiofídico é uma solução isotônica de imunoglobulinas heterólogas específicas de origem equina (IgG), purificadas por digestão enzimática, não pirogênica. As imunoglobulinas derivam do plasma de cavalos sadios, hiperimunizados com uma mistura de venenos integrais de cinco espécies serpentes do gênero *Bothrops* (50% *Bothrops jararaca*, 12,5% *B. alternatus*, 12,5% *B. jararacussu*, 12,5% *B. moojeni* e 12,5% *B. neuwiedi*) e do plasma de cavalos sadios hiperimunizados com veneno purificado de serpentes *Lachesis muta* procedentes de diferentes regiões do Brasil. A atividade biológica neutralizante da letalidade dos venenos, exercida pelo soro antiofídico (pentavalente) e antiofídico, é avaliada pela proteção conferida a camundongos, após inoculação intraperitoneal de misturas de volumes diferentes de soro com quantidade fixa de veneno-referência. O poder neutralizante do soro antiofídico (pentavalente) e antiofídico deverá ser, no mínimo de 5,0 mg do veneno-referência ofídico e 3,0 mg do veneno-referência laquético por mL de soro.

O plasma equino digerido enzimaticamente pela ação da pepsina, reduz o peso molecular da IgG de 160 kDa para 90 kDa a 100 kDa, eliminando da molécula de IgG a fração Fc, responsável pela ativação do sistema complemento por via clássica. Obtém-se desse modo uma molécula menos reatogênica quanto a efeitos de natureza alérgica induzidos no paciente. A atividade neutralizante dos sítios combinatórios das moléculas de imunoglobulina, tratadas pela pepsina mantêm-se inalterada e, ainda, a possibilidade de formação espontânea de agregados proteicos, responsáveis também por reações alérgicas indesejáveis, é substancialmente reduzida. Apesar do elevado grau de purificação do soro continua existindo, em potencial baixo, a possibilidade de indução a reações alérgicas em indivíduos hipersensíveis.

Entre as reações indesejáveis o choque anafilático pode ocorrer pela degranulação de mastócitos ou pela ativação do sistema complemento, embora o choque anafilático letal seja muito raro.

As ações de maior importância médica dos venenos botrópicos são:

- *Ação proteolítica ou inflamatória aguda:* determina lesões locais (na região da picada) como dor, edema, bolhas e necrose, pela liberação de mediadores da resposta inflamatória e substâncias vasoativas;
- *Ação coagulante:* provoca ativação da cascata de coagulação, com consequente consumo de fibrinogênio, podendo ocasionar incoagulabilidade sanguínea. Alterações da função plaquetária também podem ser observadas;
- *Ação hemorrágica:* é devida à ação de enzimas sobre o endotélio capilar, podendo causar hemorragia local ou sistêmica.

As alterações na região da picada podem evoluir com necrose, podendo requerer, dependendo da intensidade, debridamento cirúrgico e, nos casos mais graves, a amputação de parte do membro acometido. As ações sistêmicas mais graves provocadas pelos envenenamentos botrópicos são, principalmente, choque e lesão renal aguda (LRA).

As ações de maior importância médica do veneno laquétrico são semelhantes às observadas no veneno botrópico (proteolítica ou inflamatória aguda, coagulante e hemorrágica). Uma ação neurotóxica é descrita no veneno de *Lachesis*, responsável por manifestações do tipo estimulação vagal, como vômitos, cólica abdominal, diarreia, bradicardia, hipotensão e choque.

As manifestações do envenenamento são relativamente rápidas e a precocidade da aplicação do tratamento antiveneno determina o sucesso do tratamento, evitando, inclusive, lesões secundárias graves, entre as quais a lesão renal aguda (LRA) é uma das mais preocupantes.

As manifestações do envenenamento progridem ao longo do tempo (horas) e a precocidade da aplicação do soro determina o sucesso do tratamento, evitando, inclusive, lesões secundárias graves, entre as quais a lesão renal aguda é das mais preocupantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações praticamente não existem, porém, a aplicação do soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquétrico deverá ser feita em condições de estrita observação médica.

NOTAS:

- O soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquétrico não é contraindicado na gravidez, mas o médico deve ser informado sobre essa condição;
- Alimentação prévia e/ou ingestão de bebidas não contraindicam o emprego do antibotrópico (pentavalente) e antilaquétrico, mas é preciso cuidado maior devido ao risco de complicações relacionadas à aspiração de vômitos;
- Em casos de acidentes provocados por serpentes do gênero *Crotalus* (cascavel) ou *Micrurus* (coral verdadeira) ou outros animais peçonhentos, o soro antibotrópico-laquétrico não é indicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquétrico deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa.

Conservar o soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquétrico sob refrigeração entre +2 °C e +8 °C. NÃO CONGELAR.

Uma vez aberto o frasco-ampola, o soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquétrico devem ser usado imediatamente.

NOTAS:

- O sucesso do tratamento com antiveveno nos acidentes com animais peçonhentos está diretamente relacionado com a aplicação das doses corretas o mais precocemente possível após o início dos sintomas, requerendo assim, um diagnóstico rápido;
- As doses de soro antitoxínico (pentavalente) e antilaxénico são estabelecidas de acordo com a gravidade do envenenamento botrópico ou laxénico, independentemente da idade, peso ou massa corporal do paciente;
- São considerados grupos de riscos pacientes idosos, gestantes, aqueles com história pregressa de patologia renal ou cardiovascular;
- São considerados susceptíveis à anafilaxia pacientes com antecedentes alérgicos ou sensíveis a soros de origem equina. No entanto, a reação adversa pode ocorrer mesmo em indivíduos sem qualquer antecedente alérgico;
- A interrupção do tratamento somente deverá ser efetuada com orientação médica;
- A lesão renal aguda é a complicação sistémica que pode levar a óbito no acidente botrópico e laxénico. Cuidados especiais com a hidratação do paciente devem ser tomados precocemente. O monitoramento da função renal pode ser feito através da medida do volume urinário e exames laboratoriais bioquímicos. Dependendo do grau de comprometimento renal, pode ser necessário procedimento dialítico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma medicação concomitante constituirá contraindicação para o uso do soro antitoxínico (pentavalente) e antilaxénico, porém todo medicamento que esteja sendo utilizado pelo paciente deverá ser informado ao médico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O soro antitoxínico (pentavalente) e antilaxénico deve ser armazenado e transportado à temperatura entre +2 °C a +8 °C. Não deve ser colocado no congelador ou “freezer”; o congelamento é estritamente contraindicado. Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Não utilizar após o vencimento.

PRAZO DE VALIDADE:

O prazo de validade do soro antitoxínico (pentavalente) e antilaxénico é de 36 meses a partir da data de fabricação, desde que mantido sob refrigeração à temperatura entre +2 °C a +8 °C, conforme está indicado na embalagem e deve ser respeitado rigorosamente.

Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O conteúdo do frasco-ampola deve ser límpido a levemente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado. O soro antitoxínico (pentavalente) e antilaxénico não deve ser usado se houver turvação ou presença de precipitado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O soro antbotrópico (pentavalente) e antilaquético deve ser aplicado conforme as doses recomendadas, o mais precocemente possível após o acidente. Os critérios de gravidade e dose são diferentes no acidente botrópico e laquético.

A administração deve ser feita pela via intravenosa. O soro deve ser preferencialmente, ser diluído em salina ou glicosada a 5%, infundindo-se na velocidade de 8 a 12 mL/min, com cuidado para que não haja sobrecarga de volume.

A administração deve ocorrer sob vigilância do profissional da saúde responsável.

A administração do antiveneno não deve ser fracionada. A frequência de reações ao tratamento antiveneno parece ser menor quando o soro é administrado diluído.

Classificação quanto à gravidade e tratamento antiveneno recomendada para acidentes botrópicos e laquéticos:

Acidente	Gravidade	Nº de Ampolas
Botrópico	Leve: quadro local discreto, sangramento discreto em pele ou mucosas; pode haver apenas distúrbio na coagulação	2 a 4
	Moderada: edema e equimose evidentes, sangramento sem comprometimento do estado geral; pode haver distúrbio na coagulação.	4 a 8
	Grave: alterações locais intensas, hemorragia grave, hipotensão/choque, insuficiência renal; pode haver distúrbio na coagulação	12
Laquético	Moderado: quadro local presente; pode haver sangramentos, sem manifestações vagais.	10
	Grave: quadro local intenso, hemorragia intensa, com manifestações vagais.	20

Adaptado do Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001) e do Guia de Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2009).

Devido ao potencial de gravidade do acidente laquético, são considerados clinicamente moderados ou graves, não havendo casos leves.

Os testes de coagulação auxiliam na confirmação diagnóstica e acompanhamento após o tratamento com antiveneno, porém não determinam a gravidade ou a indicação da quantidade de antiveneno a ser administrada.

A necessidade de doses adicionais deverá ser avaliada de acordo com a evolução do quadro clínico e do Tempo de Coagulação (TC). Se o TC permanecer incoagulável 24 horas após a administração do soro antbotrópico (pentavalente) e antilaquético, considerar a possibilidade de dose adicional.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): As reações imediatas e precoces podem ocorrer durante a infusão e nas duas horas subsequentes, e até 24 horas após a administração do soro. Na maioria das vezes, são leves. As proteínas heterólogas, além de liberar

histamina, podem levar à formação de agregados de proteínas ou de imunocomplexos, ativando o sistema complemento. Este, por sua vez, pode levar à formação de anafilatoxinas e provocar a liberação de mediadores químicos de mastócitos e basófilos. Os sinais e sintomas mais frequentes são: prurido, urticária, rubor facial, angioedema, exantema morbiliforme, taquicardia, rinorreia, espirros, tosse, náuseas, cólica abdominal e diarreia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): A administração do soro, assim como a de qualquer outro medicamento, pode provocar reações locais precoces de caráter benigno como dor, edema, hiperemia e equimose. A reação tardia, também conhecida como Doença do Soro, e pode ocorrer 5 a 24 dias após a aplicação do soro de origem heteróloga. A reação é caracterizada inicialmente com febre, urticária, erupções cutâneas de diferentes tamanhos e distribuição irregular. Pode haver comprometimento articular, às vezes exuberante, e geralmente atinge grandes articulações onde aparecem edemas sem rubor, dor espontânea e à pressão, e dificuldade de movimentação. O enfartamento linfoganglionar produz adenopatias generalizadas de intensidade variável, resultando em gânglios palpáveis, móveis e dolorosos. Normalmente evoluem para a cura e sem sequelas. Raramente podem ocorrer vasculite e nefrite.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): A reação pirogênica, descrita com frequência cada vez menor, ocorre durante o uso do soro, podendo levar a febre alta (até 39 °C), acompanhada de calafrios e sudorese. Nesses casos, a infusão deve ser interrompida e administrado antitérmico. Após a remissão dos sintomas, o tratamento antiveneno deve ser reinstituído. Caso haja recorrência deste quadro, a solução que contém o soro deve ser desprezada e preparada nova solução.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): As reações imediatas podem raramente evoluir para quadros graves, nos quais se evidenciam: palidez, dispneia, edema de glote, insuficiência respiratória com hipoxemia, taquicardia intensa, bradicardia, hipotensão arterial que podem evoluir para choque e síncope, perda da consciência e colapso circulatório persistente.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): Não descrita na literatura.

PREVENÇÃO DAS REAÇÕES:

- Solicitar informações ao paciente quanto ao uso anterior de soro heterólogo (antitetânico, antidiftérico, antirrábico ou antiofídico) e problemas alérgicos de naturezas diversas.
- A ausência de antecedentes alérgicos não exclui a possibilidade de reações adversas. Não há consenso sobre a pré-medicação com bloqueadores dos receptores da histamina na prevenção ou redução das manifestações alérgicas. Assim, é facultada ao médico a administração de anti-histamínicos (antagonistas H₁ e H₂) e corticosteróides com 15 minutos de antecedência da dose de soro recomendada.
- O teste de sensibilidade não deve ser realizado, pois não é capaz de detectar a sensibilidade do paciente, podendo desencadear reações, pois si mesmo. Além disso, o tempo gasto na execução retarda a aplicação do tratamento antiveneno.

TRATAMENTO DAS REAÇÕES PRECOSES:

Instalada a reação precoce, deve-se interromper o tratamento antiveneno temporariamente e iniciar o seu tratamento. No caso de urticária generalizada, crise asmátiforme, edema de glote e choque deve-se

proceder a administração imediata de adrenalina aquosa (1:1.000, milesimal, 1 mg/mL), intramuscular (IM), na face ântero-lateral da coxa (músculo vasto lateral), na dose de 0,01 mg/kg (0,01 mL/kg) até a dose máxima de 0,5 mL. Caso não haja resposta, pode-se repetir a mesma dose em intervalos de 5 a 15 minutos. Os corticosteróides e anti-histamínicos exercem papel secundário no controle dessas reações, podendo também ser utilizados. Em pacientes com manutenção broncoespasmo, podem ser empregados β 2 agonistas inalatórios, como o fenoterol. Após a remissão do quadro de hipersensibilidade, reinstituir o tratamento antiveneno.

Diante de reações precoces graves (raras), que geralmente cursam com hipotensão/choque e/ou insuficiência respiratória, o paciente deve ser colocado em posição supina se estiver hipotenso ou em choque (se o mesmo tolerar a posição e não estiver em insuficiência respiratória), ou decúbito lateral esquerdo, se estiver vomitando. A reposição volêmica com solução fisiológica intravenosa (20 mL/kg) deve ser iniciada balizando a oferta de acordo com a resposta. A entubação orotraqueal pode ser eventualmente necessária nos casos de insuficiência respiratória grave.

NOTA:

- Uma vez controlada a reação precoce grave, o tratamento antiveneno deve ser reiniciado.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existem informações de casos e/ou consequências da aplicação de superdosagem do soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquélico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

MS: 1.2234.0004

Farm. Resp.:

Dra. Patricia Meneguello S. Carvalho
CRF-SP nº 30.538

Registrado e Fabricado por:

INSTITUTO BUTANTAN
Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã
CEP: 05503-900 - São Paulo/SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850
e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição médica.

Proibida venda ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2022.

