

---

## DIZERES DE TEXTO DE BULA – PROFISSIONAL DA SAÚDE

---

### soro antibotulínico AB (bivalente)

imunoglobulina heteróloga contra toxina botulínica tipo A: 375 UI/mL

imunoglobulina heteróloga contra toxina botulínica tipo B: 275 UI/mL

### APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 375 UI de toxina botulínica tipo A e 275 UI de toxina botulínica tipo B.

Cada cartucho contém 1 frasco-ampola com 20 mL de soro antibotulínico AB (bivalente).

O soro antibotulínico AB (bivalente) é apresentado em frasco-ampola contendo 20 mL de solução injetável da fração F(ab')<sub>2</sub> de imunoglobulinas específicas, purificadas, capazes de neutralizar no mínimo 375 UI de toxina *Clostridium botulinum* tipo A e 275 UI de *Clostridium botulinum* tipo B (soroneutralização em camundongos). O soro antibotulínico AB (bivalente) é obtido a partir de plasma de equinos hiperimunizados com anatoxinas botulínicas do tipo A e B.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 20 mL contém:

- fração F(ab')<sub>2</sub> de imunoglobulinas heterólogas contra:

- toxina botulínica tipo A equivalente a 7.500 UI;
- toxina botulínica tipo B equivalente a 5.500 UI.

- fenol ----- 70 mg (máximo);

- solução fisiológica a 0,85% ----- q.s.p.20 mL.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O soro antbotulínico AB (bivalente) é um medicamento capaz de neutralizar as toxinas secretadas pelos bacilos botulínicos (*Clostridium botulinum* tipo A e B), sendo assim, é indicado para o tratamento de casos suspeitos de botulismo tipo A e B. Ao ser administrado, a ação do soro inicia-se imediatamente e os anticorpos (imunoglobulinas específicas) ligam-se especificamente às toxinas ainda não fixadas nas células dos tecidos eletivos, impedindo-as de bloquear a liberação de acetilcolina nos receptores pré-sinápticos da junção neuromuscular. No entanto, o soro não reverte a paralisia muscular já instalada. Nestas condições, quanto mais precoce for a administração do soro maior é o seu potencial terapêutico.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não há ensaios clínicos controlados para a avaliação de eficácia do soro antbotulínico AB (bivalente), que é de origem equina (heteróloga), porém a sua capacidade em neutralizar as atividades tóxicas das toxinas secretadas pelos bacilos botulínicos (*Clostridium botulinum* tipo A e B) é comprovada através de modelos animais de laboratório e pelo uso sistemático em pacientes.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O quadro clínico do botulismo seja qual for sua forma de transmissão, é caracterizado por sinais e sintomas neurológicos resultantes do bloqueio das junções colinérgicas autonômicas e motoras voluntárias, induzido pela ação da toxina. A doença apresenta-se nas formas de botulismo alimentar, botulismo por ferimentos e botulismo intestinal, sendo resultante da ação de uma potente toxina produzida por uma bactéria denominada *Clostridium botulinum*, bacilo anaeróbio, estritamente esporulado. Habitualmente é adquirido pela ingestão de alimentos contaminados (embutidos e conservas em latas e vidros), de ocorrência súbita, caracterizada por manifestações neurológicas seletivas, de evolução dramática e elevada letalidade.

Os esporos estão distribuídos no solo, estando presentes com frequência em produtos agrícolas, inclusive no mel. Também se encontram em sedimentos marinhos e nas vias intestinais dos peixes.

Na forma mais comum, o botulismo alimentar pode iniciar-se com manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, e podem anteceder ou coincidir com o surgimento de sintomas neurológicos, que se iniciam com cefaleia, vertigem e tontura; sobrevindo logo em seguida, alterações da visão (visão turva, diplopia, fotofobia), ptose palpebral, disfagia, disartria e boca seca, evoluindo para; flacidez muscular descendente, associada a comprometimento autonômico disseminado. Com a evolução da doença, a fraqueza muscular pode se propagar para os músculos do tronco e membros, o que pode ocasionar dispneia, insuficiência respiratória e tetraplegia flácida. O quadro clínico do botulismo por ferimentos é semelhante ao botulismo alimentar sem sintomas gastrointestinais, enquanto o botulismo intestinal apresenta em crianças quadros que variam de constipação leve à síndrome de morte subita. Inicia-se por constipação e irritabilidade, seguidas de sintomas neurológicos, caracterizados por dificuldade de controle de movimentos da cabeça, sucção fraca, disfagia, choro fraco, hipoatividade e paralisias bilaterais descendentes, que podem progredir para comprometimento respiratório.

Os sintomas do botulismo alimentar aparecem entre 2 horas a cerca de 10 dias, em período médio de 12 a 36 horas, dependendo da quantidade de toxina ingerida. É muito raro o aparecimento vários dias após a ingestão do alimento contaminado. Quanto mais toxina ingerida, mais curto o tempo entre a ingestão e o aparecimento da doença. Quanto menor o tempo de aparecimento da doença, maior a gravidade e a letalidade da doença. No botulismo por ferimento, o período de incubação pode variar de 4 a 21 dias, com média de 7 dias.

A toxina é uma exotoxina ativa (mais que a tetânica), de ação neurotrópica (ação no sistema nervoso), e a única que tem a característica de ser letal por ingestão, comportando-se como um verdadeiro veneno biológico. É letal na dose de 1/100 a 1/120 ng. Ao contrário do esporo, a toxina é termolábil, sendo destruída à temperatura de 65 a 80° C por 30 minutos ou a 100° C por 5 minutos.

O soro antibotulínico AB (bivalente) é o único tratamento eficaz para a neutralização das toxinas secretadas pelos bacilos botulínicos (*Clostridium botulinum* tipo A e *Clostridium botulinum* tipo B).

Os anticorpos (imunoglobulinas específicas) contidos no soro ligam-se especificamente às toxinas ainda não fixadas nas células dos tecidos eletivos, neutralizando-as.

Em pacientes que receberam a antitoxina específica nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas, os resultados foram mais satisfatórios, inclusive com redução do período de hospitalização.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

As contraindicações praticamente não existem, porém, a aplicação do soro antibotulínico AB (bivalente) deve ser feita em unidade hospitalar que disponha de unidade de terapia intensiva, devido à gravidade potencial da doença, e em condições de estrita observação médica pelo risco de reações alérgicas.

- O soro antibotulínico AB (bivalente) 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 soro antibotulínico AB (bivalente), mas é preciso cuidado maior devido ao risco de aspiração de vômitos.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**O soro antibotulínico AB (bivalente) deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa.**

**As doses de soro antibotulínico AB (bivalente) a serem administradas variam de acordo com a gravidade da intoxicação.**

**Adultos e crianças recebem a mesma dose de soro antibotulínico AB (bivalente).**

**O uso do soro antibotulínico AB (bivalente) não é contraindicado na gravidez, mas essa condição deve ser monitorada.**

**Conservar o soro antibotulínico AB (bivalente) sob refrigeração entre +2°C e +8°C. NÃO CONGELAR.**

#### **NOTA:**

- O sucesso do tratamento está diretamente relacionado com a aplicação das doses corretas do soro antibotulínico AB (bivalente) o mais precocemente possível após o início dos sintomas, requerendo assim, um diagnóstico rápido;
- A interrupção do tratamento somente deverá ser efetuada com orientação médica.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O soro antibotulínico AB (bivalente) somente é encontrado em serviços de saúde de referência para o tratamento de pacientes intoxicados. Deve ser armazenado 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 antibotulínico AB (bivalente) é de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que mantido sob refrigeração à temperatura entre +2°C a +8°C, é indicado na embalagem e essa condição deve ser respeitada 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.**

### **ASPECTO FÍSICO:**

O soro antibotulínico AB (bivalente) é uma solução límpida e transparente ou levemente opalescente. Não deve ser usado se houver turvação ou presença de precipitado.

### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS:**

Vide “Aspecto Físico”.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Tratamento de caso suspeito de botulismo tipo AB:**

Aplicar 1 (um) frasco-ampola equivalente a 7.500 UI do tipo A e 5.500 UI do tipo B, por via intravenosa, diluído a 1:10 em soro fisiológico. A solução de antitoxina deve ser aplicada lentamente em 30 a 60 minutos, sempre sob estrita vigilância médica e de enfermagem. A necessidade de administração de doses adicionais, relativa às recomendadas, deverá ser avaliada com a evolução do quadro clínico.

**Terapias de suporte (não específicas) deverão ser recomendadas a critério médico.**

As medidas gerais de suporte e monitoramento das funções cardíaca e respiratória são fundamentais no tratamento do botulismo, podendo ser necessária ventilação mecânica nos casos mais graves. Além da assistência ventilatória, no caso do botulismo alimentar, lavagens gástricas, enemas e laxantes podem ser úteis para eliminar a toxina do aparelho digestório; hidratação parenteral e reposição de eletrólitos, e alimentação por sonda devem ser mantidas até a recuperação da capacidade de deglutição. No botulismo por ferimento, recomenda-se o debridamento cirúrgico, preferencialmente após o uso do soro antibotulínico, e antibióticos.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reação muito comum (ocorre em mais de 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 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 aparecerem 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 (39°C), acompanhada de calafrios e sudorese. Nesses casos, a infusão deve ser interrompida e administrado antitérmico. Após a remissão dos sintomas, a administração do soro deve ser reinstituída. 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, antiofídico), e problemas alérgicos de naturezas diversas. A ausência de antecedentes alérgicos não exclui a possibilidade de reações adversas. Não há consenso sobre eficácia da 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 H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>) e corticosteroides 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, por si mesmo. Além disso, o tempo gasto na execução retarda a aplicação da administração do soro.

### **TRATAMENTO DAS REAÇÕES PRECOSES:**

Uma vez detectada a reação precoce, deve-se interromper a administração do soro temporariamente e iniciar o seu tratamento. No caso de urticária generalizada, crise asmática, edema de glote e choque, deve-se proceder a administração imediata de adrenalina aquosa 1:1.000 (milesimal, 1mg/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 corticosteroides e anti-histamínicos exercem papel secundário no controle dessas reações, podendo também ser utilizados. Em pacientes com broncoespasmo, podem ser empregados  $\beta_2$  agonistas inalatórios, como o fenoterol. Após a remissão do quadro de hipersensibilidade, reinstaurar a administração do soro.

Diante de reações precoces (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 intubação traqueal pode ser eventualmente necessária nos casos com insuficiência respiratória grave.

### **NOTA:**

- Uma vez controlada a reação precoce grave, o tratamento com o soro antitoxinogênico AB (bivalente) 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 antitoxinogênico AB (bivalente).

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

**DIZERES LEGAIS:**

MS: 1.2234.0019

**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 02/09/2022.**

