

soro antiofrotópico (pentavalente) e antiofrotálico

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

imunoglobulina heteróloga contra veneno de *Crotalus durissus* ssp.: 1,5 mg/mL

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 5,0 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 1,5 mg de veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus*, no total de no mínimo 50,0 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 15,0 mg de veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* por frasco-ampola com 10 mL.

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

O soro antiofrotópico (pentavalente) e antiofrotálico 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 jararaca* e 15,0 mg de veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* (soroneutralização em camundongos). O soro é obtido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura de venenos de cinco espécies de serpentes do gênero *Bothrops* e com o plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura de venenos de serpentes *Crotalus durissus* ssp..

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, 50,0 mg de veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 15,0 mg de veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* (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 antiofrotópico (pentavalente) e antiofrotálico é indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de serpentes do gênero *Bothrops* ou do gênero *Crotalus*, em situações em que não há possibilidade de utilizar os soros específicos, soro antiofrotópico (pentavalente) para o acidente por *Bothrops*, ou soro antiofrotálico para o acidente por *Crotalus*.

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 antibotrópico (pentavalente) e anticrotático, 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático é uma solução isotônica de imunoglobulinas 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 de serpentes do gênero *Bothrops*, procedentes de diferentes regiões do Brasil, dos quais 50% é composta por veneno de *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 uma mistura de venenos integrais de serpentes *Crotalus durissus* ssp. dos quais 50% é composta por veneno de *C. d. terrificus* e 50% *C.d. collilineatus*. A atividade biológica neutralizante da letalidade dos venenos, exercida pelo soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático, 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 antibotrópico (pentavalente) e anticrotático deverá ser, no mínimo de 5,0 mg do veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 1,5 mg do veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus* 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 ou 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 anticorpos tratadas pela pepsina mantém-se inalterada e, ainda, a possibilidade de formação espontânea de agregados proteicos, responsáveis também por reações alérgicas indesejáveis, é substancialmente mais 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 ativação do sistema complemento, embora o choque anafilático letal seja muito raro.

As ações de maior importância médica dos venenos são:

- Veneno botrópico:

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, sangramento maciço, choque e lesão renal aguda (LRA).

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.

- Veneno crotálico:

Ação neurotóxica: produzida pela fração crotoxina que provoca bloqueio pré-sináptico da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e consequente paralisia motora. As manifestações surgem na face e progridem no sentido crânio-caudal, independentemente do local da picada, com ptose palpebral, distúrbios da motilidade ocular, ptose mandibular, dificuldade à deglutição e paralisia de músculos respiratórios.

Ação miotóxica: o veneno crotálico leva à rabdomiólise generalizada, ocasionando dores musculares e escurecimento da coloração da urina, consequente à mioglobínúria causada pela liberação de mioglobina das células musculares lesadas. A passagem da mioglobina pelos glóbulos renais pode favorecer a ocorrência de lesão renal aguda.

Ação coagulante: a ativação do sistema de coagulação, por conversão do fibrinogênio em fibrina, pode levar ao quadro de incoagulabilidade sanguínea e sangramentos espontâneos.

O local da picada, em geral, apresenta quadro discreto, podendo haver edema de pequena intensidade, acompanhado de dor, eritema e parestesia.

As manifestações do envenenamento tanto botrópico como crotálico 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 anticrotálico deverá ser feita em condições de estrita observação médica pelo risco de reações alérgicas.

NOTAS:

- O soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico 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), mas é preciso cuidado maior devido ao risco de complicações relacionadas à aspiração de vômitos.

- Em casos de acidentes provocados por serpentes dos gêneros *Lachesis* ou *Micrurus*, outros animais peçonhentos, o soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico não é indicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

NOTAS:

- O sucesso do tratamento com antiveneno 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 antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico são estabelecidas de acordo com a gravidade do envenenamento botrópico ou crotálico, 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 uma complicação sistêmica que pode levar ao óbito. 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 antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico, porém todo medicamento que esteja sendo utilizado pelo paciente deverá ser informado ao médico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico 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 antibotrópico (pentavalente) e anticrotático 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 datas 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 antibotrópico (pentavalente) e anticrotático 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 antibotrópico (pentavalente) e anticrotático deve ser aplicado conforme as doses recomendadas, o mais precocemente possível após o acidente. Os critérios de gravidade e a dose são diferentes no acidente botrópico e crotático. A administração deve ser feita pela via intravenosa. O soro deve ser preferencialmente diluído em salina ou solução 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 recomendado para acidente botrópico:

Manifestações e Tratamentos	Classificação		
	Leve	Moderada	Grave
Locais: • Dor • Edema • Equimose	Ausentes ou discretas	<i>Evidentes</i>	Intensas
Sistêmicas: • Hemorragia grave • Choque • Anúria	Ausentes	Ausentes	Presentes

Nº de frascos-ampola:	2 a 4	4 a 8	12
Via de Administração:	Intravenosa		

Adaptado do Guia de Vigilância em Saúde, Acidentes por Animais Peçonhentos, Ministério da Saúde, 2019.

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 dos testes de coagulação. Se o sangue permanecer incoagulável 24 horas após administração do soro antitropical (pentavalente) e anticrotático, considerar a possibilidade de dose adicional.

Classificação quanto à gravidade e tratamento antiveneno recomendado para acidente crotático:

Classificação	Manifestações clínicas	Nº de frascos-ampola
Leve	• Fácies miastênica e visão turva tardias • Mialgia discreta ou ausente • Mioglobínúria ausente	5
Moderado	• Fácies miastênica e visão turva discretas • Mialgia discreta • Mioglobínúria pouco evidente	10
Grave	• Fácies miastênica e visão turva evidentes • Mialgia intensa • Mioglobínúria presente • Oligúria presente	20

Adaptado do Guia de Vigilância em Saúde, Acidentes por Animais Peçonhentos, Ministério da Saúde, 2019.

Os testes de coagulação auxiliam na confirmação diagnóstica e acompanhamento após o tratamento com antiveneno, porém não determinam a gravidade ou a indicação da dose de antiveneno a ser administrada. A necessidade de doses adicionais deverá ser avaliada de acordo com a evolução do quadro clínico.

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, por si mesmo. Além disso, o tempo gasto na execução retarda a aplicação do tratamento antiveneno.

TRATAMENTO DAS REAÇÕES PRECOSES:

Uma vez detectada a reação precoce, deve-se interromper o tratamento antiveneno 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, milésima, 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 intubação 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 anticrotálico.

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

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.2234.0003

Farm. Resp.: Dr. Gustavo Mendes Lima Santos
CRF-SP nº 117.503

Registrado e produzido por: Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, 1500, Butantã - São Paulo/SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56
Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 2850
e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição.

Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/07/2024.



HISTÓRICO DE REVISÃO
(Revision History)

Rev.: 1.0	Elaboração Inicial
-----------	--------------------