

DIZERES DE TEXTO DE BULA – PROFISSIONAL DE SAÚDE

soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*)
imunoglobulinas heterólogas contra venenos de:

Loxosceles gaucho: 15,0 DMN/mL

Phoneutria nigriventer: 1,5 DMM/mL

Tityus serrulatus: 1,5 DMM/mL

APRESENTAÇÃO-

Solução injetável.

Cada mL do soro neutraliza no mínimo 15,0 DMN de veneno de *L. gaucho*, 1,5 DMM de veneno de *P. nigriventer* e 1,5 DMM de veneno de *T. serrulatus*.

Cada cartucho contém 5 frascos-ampola com 5 mL de soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*).

O soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) é apresentado em frascos-ampola contendo 5 mL de solução injetável da fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas, específicas e purificadas, capazes de neutralizar no mínimo, 75,0 DMN (Dose Mínima Necrosante) de veneno-referência de *Loxosceles gaucho* (soroneutralização em coelhos), 7,5 DMM de veneno-referência de *Phoneutria nigriventer* (soroneutralização em cobaias) e 7,5 DMM (Dose Mínima Mortal) de veneno-referência de *Tityus serrulatus* (soroneutralização em cobaias). O soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) é obtido a partir do plasma de equinos hiperimunizados com uma mistura de venenos de aranhas dos gêneros *Loxosceles* (“aranha-marrom”) e *Phoneutria* (“aranha-armadeira”) e de venenos de escorpiões do gênero *Tityus*.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA.**USO ADULTO E PEDIÁTRICO.****COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola com 5 mL contém:

- fração F(ab')₂ de imunoglobulinas heterólogas que neutralizam, no mínimo:

- 75,0 DMN de veneno-referência de *Loxosceles gaucho* (soroneutralização em coelhos);
- 7,5 DMM de veneno-referência de *Phoneutria nigriventer* (soroneutralização em cobaias);
- 7,5 DMM (Dose Mínima Mortal) de veneno-referência de *Tityus serrulatus* (soroneutralização em cobaias);

- fenol ----- 17,5 mg (máximo);

- solução fisiológica a 0,85% q.s.p. ----- 5 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES:**

O soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) é um antiveneno indicado especificamente para o tratamento dos envenenamentos causados por picadas de aranhas dos gêneros *Loxosceles* e *Phoneutria* e de escorpiões do gênero *Tityus*. As imunoglobulinas específicas contidas no soro ligam-se especificamente ao veneno ainda não fixado nas células dos tecidos eletivos, neutralizando-o. As doses 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 é o seu potencial terapêutico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Não há ensaios clínicos controlados para a avaliação de eficácia do soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*), que é de origem equina (heteróloga), porém a sua capacidade em neutralizar as atividades tóxicas dos venenos de escorpiões do gênero *Tityus* e das aranhas dos gêneros *Phoneutria* e *Loxosceles* é comprovada através de modelos animais de laboratório e pelo uso sistemático em pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

O soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) 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 das aranhas dos gêneros *Loxosceles* e *Phoneutria* e de escorpiões do gênero *Tityus*, recebidos de diferentes regiões do Brasil. A atividade biológica neutralizante da letalidade dos venenos, exercida pelo soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*), é avaliada pela proteção conferida às cobaias (frações *Phoneutria* e *Tityus*), após inoculação intraperitoneal de misturas de volumes diferentes de soro com quantidade fixa de veneno-referência. A atividade biológica neutralizante da atividade necrosante do veneno, exercida pelo soro, é avaliada pela proteção conferida a coelhos (frações *Loxosceles*), após inoculação intradérmica de misturas de volumes diferentes de soro com quantidade fixa de veneno-referência. O poder neutralizante do soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) deverá ser no mínimo de 15,0 DMN de veneno-referência de *Loxosceles gaucho*, 1,5 DMM de veneno-referência de *Phoneutria nigriventer* e 1,5 DMM de veneno-referência de *Tityus serrulatus* 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 mais pura e menos reatogênica quanto a efeitos de natureza alérgica induzidos no paciente. A atividade neutralizante dos sítios combinatórios das moléculas de imunoglobulinas, tratadas pela pepsina, mantêm-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 às reações alérgicas em indivíduos hipersensíveis. Entre as reações indesejáveis, a anafilaxia 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 de *Loxosceles*:**

O componente mais importante do veneno loxoscélico é a enzima esfingomielinase-D que, por ação direta ou indireta, atua sobre os constituintes das membranas das células, principalmente do endotélio vascular e hemácias. Em virtude dessa ação, são ativadas as cascatas do sistema complemento e, da coagulação além das plaquetas, desencadeando intenso processo inflamatório no local da picada, acompanhado de obstrução de pequenos vasos, edema, hemorragia e necrose focal. Admite-se, também, que a ativação do sistema complemento participe da patogênese da hemólise intravascular observada nas formas mais graves de envenenamento.

Veneno de *Phoneutria*:

Estudos experimentais demonstram que o veneno de *P. nigriventer* causa ativação e retardo da inativação dos canais neuronais de sódio. Este efeito pode provocar despolarização das fibras musculares e terminações nervosas sensitivas, motoras e do sistema nervoso autônomo, favorecendo a liberação de neurotransmissores, principalmente acetilcolina e catecolaminas. Também foram isolados peptídeos do veneno de *P. nigriventer* que podem induzir tanto a contração da musculatura lisa vascular quanto o aumento da permeabilidade vascular, por ativação do sistema calicreína-cininas e de óxido nítrico, independentemente da ação dos canais de sódio.

Veneno de *Tityus*:

Estudos bioquímicos experimentais demonstram que os efeitos observados no envenenamento humano são devidos a ações nos canais de sódio, produzindo despolarização das terminações nervosas pós-ganglionares, com liberação de catecolaminas e acetilcolina. Estes mediadores determinam o aparecimento de manifestações orgânicas decorrentes da predominância dos efeitos simpáticos ou parassimpáticos.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

As contraindicações praticamente não existem, porém a aplicação do soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) deverá ser feita em condições de estrita observação médica pelo risco de reações adversas.

Notas:

- O soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) 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 antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*), mas impõe cuidado mais rigoroso desses pacientes pelo risco de complicações relacionadas a vômitos (aspiração).
- Em casos de acidentes provocados por outros animais peçonhentos (exceto aranhas dos gêneros *Phoneutria* e *Loxosceles* e de escorpiões do gênero *Tityus*) o soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) não é indicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Não usar garrotes ou torniquetes.

Não fazer incisões no local da picada.

Não aplicar amoníaco, cáusticos, substâncias irritantes ou contaminadas no local da picada.

Não ingerir líquidos tóxicos ou bebidas alcoólicas.



Uma vez aberto o frasco-ampola, o antiveneno deve ser usado imediatamente.

Manter o paciente em repouso.

O soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) deve ser aplicado sob supervisão médica, por via intravenosa.

As doses de soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) a serem administradas variam de acordo com a gravidade do envenenamento.

Adultos e crianças recebem a mesma dose de soro.

O uso do soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) não é contraindicado na gravidez, mas essa condição deve ser monitorada.

Conservar o soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) sob refrigeração entre +2°C e +8°C. NÃO CONGELAR.

Nota:

- O sucesso da terapia antiveneno está diretamente relacionado com a aplicação das doses corretas o mais precocemente possível após o início dos sintomas, requerendo assim, um diagnóstico rápido.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Nenhuma medicação concomitante constituirá contraindicação para o uso do soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*), porém todo medicamento que esteja sendo utilizado pelo paciente deverá ser informado ao médico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

O soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) deve ser armazenado e transportado à temperatura entre +2°C e +8°C. Não deve ser colocado em 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 antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) é de 36 meses a partir da data de fabricação, desde que mantido sob refrigeração à temperatura entre + 2°C e +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 antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) não deve ser usado se houver turvação ou presença de precipitado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento dever ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

O soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*) deve ser aplicado conforme as doses recomendadas, que variam de acordo com a gravidade do envenenamento, o mais precocemente possível após o acidente.

A administração deve ser feita exclusivamente por via intravenosa. O antiveneno pode ser diluído em salina ou solução glicosada a 5%, ou administrado sob gotejamento sem diluição, quando houver risco de sobrecarga de volume, sobretudo em pacientes com edema pulmonar ou insuficiência cardíaca.

O volume total deve ser infundido em 20 a 60 minutos, a não ser que seja necessário interromper a infusão em decorrência de reações. As doses do antiveneno não devem ser fracionadas. A via de administração recomendada é a intravenosa e o soro, diluído ou não, deve ser infundido entre 20 e 60 minutos, sob estrita vigilância médica de enfermagem. Raramente está indicada a administração de doses adicionais.

Acidente por *Loxosceles*: classificação quanto à gravidade, manifestações clínicas e soroterapia:

Classificação	Manifestações clínicas	Soroterapia (nº de frascos-ampola)
Leve	Aranha identificada como agente causador do acidente, lesão incaracterística, sem comprometimento sistêmico.	-
Moderado	Independentemente da identificação do agente, lesão sugestiva ou característica, manifestações sistêmicas inespecíficas (exantema, petéquias), ausência de hemólise.	5
Grave	Lesão característica, manifestações clínicas e/ou evidências laboratoriais de hemólise intravascular.	10

Recomenda-se, nos casos moderados e graves, a associação com prednisona 40mg/dia, por via oral (adultos) ou 1mg/kg/dia, por via oral (crianças) durante 5 dias.

Acidente por *Phoneutria*: classificação quanto à gravidade, manifestações clínicas e soroterapia:

Classificação	Manifestações clínicas	Soroterapia (nº de frascos-ampola)
Leve	Dor local, edema, eritema, sudorese, piloereção.	-
Moderado	Dor local intensa, sudorese, vômitos ocasionais, agitação psicomotora, hipertensão arterial.	2 a 4
Grave	Sudorese profusa, sialorreia, vômitos profusos, priapismo, choque, edema pulmonar agudo.	5 a 10

Acidente Escorpiônico: classificação quanto à gravidade, manifestações clínicas e soroterapia

Classificação	Manifestações clínicas	Soroterapia (nº de frascos-ampola)
Leve	Dor e parestesias locais.	-
Moderado	Dor local intensa associada a uma ou mais manifestações como náuseas, vômitos, sudorese e sialorreia discretas, agitação, taquipneia e taquicardia.	2 a 3
Grave	Além das citadas na forma moderada, presença de uma ou mais das seguintes manifestações: vômitos profusos e incoercíveis, sudorese profusa, sialorreia intensa, prostração, convulsão, coma, bradicardia, insuficiência cardíaca, edema pulmonar agudo e choque.	4 a 6

É IMPORTANTE NOTAR QUE HÁ CASOS EM QUE NÃO HÁ INDICAÇÃO DE SOROTERAPIA.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

As reações precoces podem ocorrer até 24 horas após a administração do soro e, na maioria das vezes, são leves. Em geral, ocorrem durante a infusão do soro e nas duas horas subsequentes. De modo geral, podem ser caracterizadas e conduzidas como anafilaxia.

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.



As manifestações alérgicas são geralmente precedidas por sensação de calor e prurido. Podem ocorrer: urticárias localizadas ou generalizadas, rubor facial e, eventualmente angioedema, exantema morbiliforme, taquicardia moderada, rinorreia, espirros, sensação de coceira na garganta, náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

A Doença do Soro também é uma reação tardia e ocorre 5 a 24 dias após a aplicação do soro de origem heteróloga. A reação é caracterizada inicialmente com febrícula, urticária, erupções cutâneas de diferentes tamanhos e distribuição irregular. Pode haver comprometimento articular, às vezes exuberante, e geralmente atinge grandes articulações onde aparecem dor espontânea e à pressão, dificuldade de movimentação, e edemas sem rubor. O enfartamento linfoganglionar produz adenopatia generalizada de intensidade variável, resultando em gânglios palpáveis, móveis e dolorosos. Normalmente evoluem para a cura sem sequelas. Raramente podem ocorrer ainda 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 antiveneno, 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, a soroterapia 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 precoces 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 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 H₁ e H₂) e corticosteroides com 15 minutos de antecedência da dose de soro recomendada.
- O teste de sensibilidade não deve ser realizado pois não é eficiente para detectar a sensibilidade do paciente, podendo desencadear reações, por si mesmo. O tempo gasto na execução retarda a aplicação da soroterapia.

Tratamento das reações precoces:

Instalada a reação precoce, deve-se interromper a terapia 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 (1:1000, 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 mg. 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 manutenção de broncospasmo, podem ser empregados β_2 agonistas inalatórios, como o fenoterol. Após a remissão do quadro de hipersensibilidade, reinstaurar a soroterapia.

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 SF IV (20 mL/kg) deve ser iniciada balizando a oferta de acordo com a resposta. A entubação traqueal pode ser eventualmente necessária nos casos com insuficiência respiratória grave.

Nota: uma vez controlada a reação precoce grave, a soroterapia antiveneno pode ser reiniciada.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existem informações de casos e/ou consequências da aplicação de superdosagem do soro antiaracnídico (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*).

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

DIZERES LEGAIS:

Número de Registro MS: 1.2234.0012

FARMACÊUTICA RESPONSÁVEL:

Dra. Ivone K. Yamaguchi CRF-SP nº. 6.057

Fabricado e registrado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Vital Brasil, 1500 - Butantã

CEP 05503-900 - São Paulo/SP - Brasil

C.N.P.J.: 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.

Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/11/2014.



Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula – Soro antiaracnídico (*Loxosceles, Phoneutria e Tityus*)

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da Notificação	Data de Aprovação	Itens Alterados
Não se aplica	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	05/11/2014	Não se aplica	Inclusão inicial do texto de bula ao bulário eletrônico – ANVISA, adequado a RDC 47/09.

