

Soroterapia antiveneno: tratamento das reações adversas

Antivenom serum therapy: treatment of adverse reactions

Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida¹; Diego Peixoto de Souza²;
Camila Lara Rocha²; Soraya Luiza Campos Silva²

RESUMO

¹Médico do Serviço de Toxicologia do Hospital Pronto Socorro João XXIII (CIAT-BH). Belo Horizonte, MG – Brasil.

²Aluno de Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Soroterapia antiveneno consiste na utilização de soro para neutralizar venenos inoculados após acidente por animal peçonhento. Dados epidemiológicos de 2010 do Hospital João XXIII revelaram que 20% dos atendimentos no Serviço de Toxicologia no hospital foram decorrentes de acidentes com animais peçonhentos. O soro deve ser administrado o mais precocemente possível sendo que a dose administrada em adultos e crianças é igual, uma vez que a função do soro é neutralizar a maior quantidade de veneno circulante, independente do peso do paciente. A aplicação deve ser feita entre 20 e 60 minutos, sob estrita vigilância médica e da enfermagem, em sala de emergência. Complicações da soroterapia incluem reações anafiláticas, anafilactoides e a doença do soro. As medicações utilizadas no tratamento das reações adversas incluem epinefrina, anti-histamínicos (antagonistas H1 e H2) e corticosteroides. Teste de sensibilidade ao soro e pré-medicação são contraindicados.

Palavras-chave: Imunização Passiva; Envenenamento/terapia; Preparações Farmacêuticas/efeitos adversos; Premedicação.

ABSTRACT

Serotherapy antivenom is the use of serum to neutralize poisons inoculated after an accident by venomous animal. Epidemiological data from the João XXIII Hospital in 2010 revealed that 20% of attendances at the Service of Toxicology at the hospital were due to accidents with venomous animals. The serum should be administered as early as possible and the dose administered is equal to adults and children, since the function of the serum to neutralize the greater amount of venom current, independent of patient weight. The application must be made between 20 and 60 minutes under strict medical supervision and nursing in the emergency room. Complications of antivenom therapy include anaphylactic reactions, anaphylactoid and serum sickness. Medications used to treat adverse reactions include epinephrine, antihistamines (H1 and H2 antagonists) and corticosteroids. Sensitivity test to serum and premedication are contraindicated.

Key words: Immunization, Passive; Poisoning/therapy; Pharmaceutical Preparations/adverse effects; Premedication.

INTRODUÇÃO

Soroterapia antiveneno consiste na utilização de soro para neutralizar venenos inoculados após acidente por animal peçonhento. Sabe-se que soro é um concentrado de imunoglobulinas, ou seja, de anticorpos obtidos através da sensibilização de diversos animais, a maioria de origem equina.^{1,2}

Dados epidemiológicos de 2010 do Hospital João XXIII revelaram que 20% dos atendimentos no Serviço de Toxicologia no hospital foram decorrentes de acidentes com animais peçonhentos, dos quais 60% foram devidos a escorpiões (escorpionis-

Instituição:
Serviço de Toxicologia do
Hospital Pronto Socorro João XXIII (CIAT-BH)
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Diego Peixoto de Souza
Rua Ipacarai, 103
Bairro: Pindorama
CEP: 30865-100
Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: souzadiegopeixoto@gmail.com

mo), 14% a lagartas (erucismo), 12% a himenópteros, que são destituídos de importância no que diz respeito à soroterapia, 8% a serpentes (ofidismo) e 6% a aranhas (araneísmo).

O escorpionismo é mais comum nos meses quentes e chuvosos.¹ As picadas atingem predominantemente os membros superiores, 65% das quais acometendo mão e antebraço. A maioria dos acidentes escorpiônicos é considerada leve (83,8%), não sendo indicada soroterapia nesses casos. Situando-se a letalidade em 0,58%. Em Minas Gerais os óbitos têm sido associados, com maior frequência, a acidentes causados por *T. serrulatus*, ocorrendo mais comumente em crianças, idosos e pacientes com comorbidades.¹⁻³

Erucismo é o nome dado ao acidente causado pelo contato com lagartas, insetos da ordem Lepidoptera.¹ O uso de soroterapia antiveneno no Brasil se aplica somente aos acidentes com a lagarta do gênero *Lonomia*, pois os acidentes com esse gênero são potencialmente graves e podem desencadear síndrome hemorrágica.¹ Nos últimos anos, o erucismo lonômico vem adquirindo significativa importância médica em virtude da gravidade e da expansão dos casos, principalmente na região Sul.²

As aranhas de maior importância clínica são: Phoneutria, ou Armadeira, que na maioria dos casos causa dor intensa à picada, e em alguns casos leva a sintomas sistêmicos, e representa a maioria dos acidentes, Loxoceles, ou Aranha Marrom, que pode levar a necrose no local da picada, e mais raramente a manifestações sistêmicas e a Latrodectus ou Viúva-negra, pela gravidade das manifestações clínicas (arritmias cardíacas, choque).¹⁻³

A ocorrência do acidente ofídico está, em geral, relacionada a fatores climáticos e ao aumento da ativi-

dade humana nos trabalhos no campo. Perna e pé são os locais mais atingidos, ao contrário do escorpionismo que acomete mais o membro superior.¹ No Brasil, quatro tipos de acidente são considerados de interesse em saúde: botrópico (jararaca), crotálico (cascavel), laquético (surucucu) e elapídico (jararaca). Em geral, cerca de 80% dos acidentes documentados são pelo gênero Bothrops (jararaca), mas na região metropolitana de Belo Horizonte, devido à presença de vegetação de cerrado, há maior prevalência de picadas por cascavéis.¹⁻³

ADMINISTRAÇÃO DO SORO

A Tabela 1 mostra o número de ampolas de soro necessárias para a neutralização do veneno por animal de acordo com a gravidade do caso e o tipo de soro que deverá ser utilizado:

A classificação do acidente em leve, moderado ou grave se baseia em sintomas clínicos e alterações laboratoriais.^{1,3} Alguns acidentes não seguem esta classificação devido a potencial gravidade, como o acidente por coral, surucucu e viúva-negra.²

O soro deve ser administrado o mais precocemente possível. O número de ampolas de soro utilizadas aumenta com a gravidade do acidente. A identificação do animal é extremamente importante, uma vez que a utilização de soro específico é sempre a melhor escolha, pois é mais eficaz. Se o número disponível de ampolas for inferior ao recomendado, a soroterapia deve ser iniciada enquanto se providencia o tratamento complementar.^{1,3} A dose de adultos e crianças é igual, uma vez que a função do soro é neutralizar a maior quantidade de veneno circulante, independentemente do peso do paciente.

Tabela 1 - Indicação do número de ampolas de soros antiveneno para tratamento de acidentes por ofídios ou aracnídeos peçonhentos

Acidentes causados por	Classificação e número de ampolas			Tipo de Soro
	Leve	Moderado	Grave	
<i>Bothrops</i> (jararaca)	2-4	4-8	12	SAB, SABL ou SABC
<i>Crotalus</i> (cascavel)	5	10	20	SAC ou SABC
<i>Micrurus</i> (coral)	–	–	10	SAE
<i>Lachesis</i> (surucucu)	–	10	20	SABL ou SAL
<i>Tityus</i> (escorpião)	0	2-3	4-6	SAEs ou SAAr
<i>Phoneutria</i> (armadeira)	0	2-4	5-10	SAAr
<i>Loxocles</i> (aranha-marron)	0	5	10	SAAr ou SALox
<i>Latrodectus</i> (viúva-negra)	–	1	2	SALatr

Fonte: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/manu_peco01.pdf

A aplicação é intravenosa, com exceção do soro anti-latroectus (viúva-negra) que é intramuscular. No hospital João XXIII o soro é aplicado sem diluição, pois desta maneira, acredita-se que o veneno neutraliza porcentagem maior de veneno, além de diminuir o risco de desnaturação das proteínas do antiveneno, que ocorre com o aumento da temperatura; já que o soro deve ser conservado à temperatura de 2° a 8°C.^{1,3} A aplicação deve ser feita entre 20 e 60 minutos, sob estrita vigilância médica e da enfermagem, em sala de emergência. O paciente deve estar monitorizado, ter o corpo exposto para a identificação de possíveis reações cutâneas.¹ Como a manifestação de reações de hipersensibilidade pode ser repentina, é necessário deixar preparada a medicação que agirá nessa situação. Se houver reação deve-se suspender a administração do soro e fazer uso das medicações necessárias de acordo com a gravidade da manifestação. Assim que houver estabilização do quadro deve-se reiniciar a aplicação do soro.^{1,3}

MANEJO DAS REAÇÕES ADVERSAS IMEDIATAS

As reações adversas imediatas podem ser de dois tipos: anafiláticas ou de hipersensibilidade tipo I, mediadas por IgE e anafilactoides ou pseudoalérgicas, que independem de exposição prévia a proteínas de cavalo. No desencadeamento destas reações podem estar implicadas a interação direta dos componentes do soro antiveneno com a membrana de superfície dos mastócitos e basófilos ou a ativação do complemento, formando as anafilotoxinas, que atuam liberando diretamente os mediadores químicos.^{5,7}

As manifestações clínicas das reações imediatas do tipo anafilático ou anafilactóide são semelhantes, não permitindo inferir os mecanismos imunopatológicos envolvidos.⁵ Os sinais e sintomas observados podem variar desde reações apenas cutâneas até quadros mais graves de broncoespasmo, edema de glote e hipotensão. Antes de administrar o soro, devem ser obtidas informações sobre reações anteriores a algum soro heterólogo, história de atopia exacerbada, relato de reação alérgica a pelo de cavalo (rinite, espirros, dermatite), para se inferir possíveis reações de hipersensibilidade. Os cuidados devem ser redobrados caso as respostas forem positivas.⁴

Medidas gerais são muito importantes para suporte adequado em caso de reações adversas graves. O paciente deve estar monitorizado, em sala de urgência. Deve haver material para suporte de vias aéreas, tais como Ambu, tubo orotraqueal e laringoscópio devidamente testados, acesso venoso funcionante, fonte de oxigênio suplementar próximo ao leito do paciente.^{1,4} Além disso, deve-se checar se as medicações e equipamentos estão em local de fácil acesso, e em caso de edema de glote que dificulte a intubação, a equipe de cirurgia deve ser acionada para avaliar a necessidade de crico/traqueostomia de urgência.¹

As medicações utilizadas para tratar as reações adversas são: epinefrina, anti-histamínicos H1 e H2 e corticosteroides.⁴

A epinefrina atua em receptores alfa-adrenérgicos aumentando a resistência vascular periférica e assim a pressão arterial. Em receptores beta-adrenérgicos promove relaxamento da musculatura brônquica além de aumentar força e frequência cardíaca, inotropismo e cronotropismo, respectivamente. É utilizada caso haja uma reação anafilática grave, com alterações respiratórias e/ou circulatórias.^{5,6}

Os anti-histamínicos antagonizam receptores H1 e H2, atuando de forma sinérgica no combate à resposta inflamatória desencadeada pela liberação de histamina. Como se sabe, a histamina é um mediador essencial das respostas imunes e inflamatórias. É liberada pelos mastócitos e basófilos e liga-se a receptores H1 e H2 sobre células musculares lisas e células endoteliais vasculares. Atua no músculo liso dos brônquios e bronquíolos, provocando contração, e no músculo liso de alguns leitos vasculares, provocando dilatação; aumenta a permeabilidade vascular se ligando a receptores H1 e H2. São utilizados desde as reações anafiláticas leves, tais como prurido e erupção cutânea, até as reações graves, associados às outras medicações descritas.^{4,6}

O corticosteroide não atua impedindo o aparecimento das reações imediatas; na verdade, ele desempenha papel importante na estabilização das membranas lisossomais, inibindo a liberação continuada dos mediadores da inflamação, a agregação de neutrófilos, diminui a ativação do complemento, limita agressão vascular, previne a liberação de ácido araquidônico das membranas de fosfolípidios e, portanto, diminui a liberação de leucotrienos, mediadores potentes da anafilaxia. O pico de ação do corticoide ocorre duas a quatro horas após a sua administração, sendo que em reações de hipersensibilidade imedia-

tas não tem ação instantânea, tendo importância entretanto nas reações retardadas, tardias e nas reações de hipersensibilidade do tipo 3.^{4,5,7}

Manejo das Reações Adversas Tardias

Entre cinco a 24 dias após a aplicação do soro, o paciente pode apresentar sintomas como febre, erupção cutânea e artropatia. Essas manifestações são características da doença do soro que se deve a formação de complexos imunes entre os anticorpos IgG específicos e um antígeno alérgeno (soro). Esses complexos imunes podem ser encontrados nos tecidos ou endotélio vascular o que pode produzir lesão tissular pela ativação do complemento, formação de anafilotoxinas, quimiotaxia de polimorfonucleares. Os órgãos mais afetados incluem a pele (urticária, vasculites), articulações (artrites) e rins (glomerulonefrite).^{1,3,6}

A doença do soro normalmente tem resolução benigna. O tratamento inclui corticosteroides e medicações para alívio dos sintomas.³

VALOR DO TESTE DE SENSIBILIDADE PARA ESTIMAR REAÇÕES ADVERSAS

No passado, era realizado o teste de sensibilidade, utilizando-se uma pequena quantidade do soro antiveneno para estimar o risco de aparecimento de reações adversas durante a aplicação da soroterapia.^{5,8,9} O teste consistia em aplicar no paciente, por via subcutânea, cerca de 0,01 mL do soro a ser utilizado e aguardar 15 a 20 minutos. Se após esse período houvesse o aparecimento de pápula circundada por eritema maior que 2 mm, o teste seria positivo, ou seja, o paciente poderia desenvolver reações adversas imediatas à soroterapia antiveneno.⁹

Essa prática foi descontinuada, e o teste de sensibilidade foi abolido da rotina do atendimento de urgência ao paciente vítima de acidente por animal peçonhento, já que pesquisas realizadas mostraram que pacientes com resultado negativo nos testes também apresentavam reações adversas durante a aplicação.^{8,9} Um teste negativo levava a equipe médica a diminuir a vigilância durante a administração do soro, prejudicando o paciente, além de atrasar a aplicação da soroterapia específica.^{8,9}

UTILIZAÇÃO DE PRÉ-MEDICAÇÃO NA PREVENÇÃO ÀS REAÇÕES ADVERSAS À SOROTERAPIA ANTIVENENO

Vários estudos já foram realizados no sentido de avaliar a necessidade de administrar de maneira profilática as medicações atualmente utilizadas para o tratamento das reações adversas imediatas à soroterapia.^{5,10-15} Essa prática consiste na aplicação de anti-histamínicos, corticoide e/ou epinefrina minutos antes da aplicação do soro, visando prevenir as reações desencadeadas pelo sistema imune do paciente.

As reações adversas no mundo ocorrem em 3 a 84% dos pacientes vítimas de acidentes com animais peçonhentos.^{8,10,12,14,15} No Sri Lanka, cerca de 75% dos pacientes desenvolvem reações adversas imediatas à soroterapia, sendo que mais de 50% das reações são consideradas reações anafiláticas graves.¹⁰ Já na Austrália, apenas 3% dos pacientes que recebem soroterapia antiveneno desenvolvem reações adversas imediatas.^{5,14} Se analisarmos esses resultados em relação à população brasileira, ocorrem reações adversas em cerca de 54% dos pacientes, e destas, menos de 3% são consideradas reações anafiláticas graves.^{10,11} Essa grande variabilidade se deve às diferentes formas de manufatura do soro antiveneno, à quantidade e velocidade de soro infundido e às características da peçonha e da população estudada.

A maioria dos estudos mostra que não há benefícios associados ao uso de pré-medicação antes do soro, ou seja, não há diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam, ou não, essas medicações antes da soroterapia antiveneno. De Silva, *et al.*¹⁰, em um estudo prospectivo no Sri Lanka avaliaram 1.007 pacientes vítimas de acidente ofídico, que receberam prometazina, hidrocortisona e epinefrina, separadamente, ou em todas as associações possíveis, 15 minutos antes do soro antiveneno. O estudo mostrou que apenas os pacientes que receberam baixas doses de epinefrina, isoladamente, tiveram redução estatisticamente significativa nas reações adversas graves.

No Brasil, o uso de epinefrina em todos os pacientes de maneira profilática antes da soroterapia antiveneno, além de trazer benefícios a porcentagem muito pequena dos pacientes, ainda aumentaria a chance de complicações relacionadas ao uso de epinefrina, tais como hipertensão, taquicardia, aumento da demanda miocárdica e do risco de hemorragia cerebral.

Diante desses resultados, até o momento não há evidências de benefícios na aplicação de nenhuma medicação preventiva para diminuição das reações adversas imediatas à soroterapia antiveneno.

CONCLUSÃO

A soroterapia antiveneno é, a despeito das reações adversas, o instrumento mais eficaz de tratamento dos acidentes provocados por animais peçonhentos. Deve ser específica e realizada o mais precocemente possível.

As reações anafiláticas e anafilactoides podem ocorrer durante ou logo após a aplicação do soro, podem ser leves, moderadas ou graves. A equipe médica deve estar ciente dessas possíveis complicações e preparada para agir caso elas ocorram. Existem medicações específicas que agem antagonizando ou diminuindo o efeito das reações adversas, que devem ser utilizadas prontamente, caso seja necessário.

O teste de sensibilidade, que era realizado para estimar o aparecimento de reações à soroterapia, não é mais utilizado devido a sua baixa sensibilidade.

A aplicação de pré-medicação, com o intuito de prevenir o aparecimento de reações adversas, não tem benefícios, pois, segundo estudos na área, não houve redução nas reações adversas em pacientes que receberam as medicações de maneira preventiva.

REFERÊNCIAS

1. Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. Belo Horizonte: Folium; 2001.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. São Paulo: Funasa; 2001 out. [Citado em 2012 abr. 12]. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/manu_peco01.pdf
3. Hospital Vital Brazil, Instituto Butantan. Acidentes por animais peçonhentos. [Citado em 2012 abr. 12] Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/aula03_peconhentos.pdf
4. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Procedimento para aplicação de soros. Brasília: Funasa; 2001 ago.
5. Isbister GK, Brown SGA, MacDonald E, White J, Currie BJ. Australian Snakebite Project Investigators. Current use of Australian snake antivenoms and frequency of immediate type hypersensitivity reactions and anaphylaxis. *Med J Austr.* 2008; 188:473-6.
6. Nagao ATD, Nunes PB, Coelho HLL, Sole D. Alergia a medicamentos, hipersensibilidade alérgica a fármacos, reações adversas a medicamentos. *J Pediatr (Rio J).* 2004; 80(4): 259-66.
7. Day NK, Good RA, Wahn V. Adverse reactions in selected patients following intravenous infusions of gamma globulin. *Am J Med.* 1984; 76:25-32.
8. Bucarechi F, Vieira JR, Zambrone FAD, Brito AVG. Avaliação do teste de sensibilidade e das reações precoces à soroterapia no envenenamento ofídico em crianças. *Rev Soc Bras Toxicol.* 1989; 2(supl. esp.) res. n.º 5.21.
9. Cupo P, Azevedo-Marques MM, de Menezes JB, Hering SE. Immediate hypersensitivity reactions after intravenous use of antivenin sera: prognostic value of intradermal sensitivity tests. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1991; 33:115-22.
10. De Silva Ha, Pathmeswaran A, Ranasinha Cd, Jayamanne S, Samarakoon Sb, et al. (2011) Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2011; 8(5): e1000435. doi:10.1371/journal.pmed.1000435
11. Bucarethi F, Douglas JL, Fonseca MRCC, Zambrone FAD, Vieira RJ. Envenenamento ofídico em crianças: frequência de reações precoces ao antiveneno em pacientes que receberam pré-tratamento com antagonistas H1 e H2 da histamina e hidrocortisona. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1994 Oct; 36(5): 451-7.
12. Malasit P, Warrell DA, Chanthavanich P et al. Prediction, prevention, and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:17-20.
13. Caron EJ, Manock SR, Maudlin J, et al. Apparent marked reduction in early antivenom reactions compared to historical controls: was it prophylaxis or method of administration? *Toxicon.* 2009; 54:779-83.
14. Premawardhena AP, de Silva CE, Fonseka MM, et al. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomised, placebo controlled trial. *Br Med J.* 1999; 318:1041-3.
15. Gawarammana IB, Kularatne SA, Dissanayake WP, et al. Parallel infusion of hydrocortisone +/- chlorpheniramine bolus injection to prevent acute adverse reactions to antivenom for snakebites. *Med J Austr.* 2004; 180:20-3.
16. World Health Organization-WHO. Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. Geneva: World Health Organization; 2010.
17. Menez A, Boulain JC, Bouet F et al. On the molecular mechanisms of neutralization of a cobra neurotoxin by specific antibodies. *J Physiol (Paris)* 1984; 79:196-206.