



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM



MARDEN DE CASTRO BARBOSA

**INTERVENÇÕES CLÍNICAS AOS EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIVENENOS:
REVISÃO DE ESCOPO**

MANAUS/AM

2024

MARDEN DE CASTRO BARBOSA

INTERVENÇÕES CLÍNICAS AOS EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIVENENOS:
REVISÃO DE ESCOPO

Artigo científico apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como componente curricular obrigatório para obtenção de título de Graduação em Enfermagem da Universidade do Estado do Amazonas – UEA

Orientadora: Prof^ª Dr^ª. Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachet



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

A Banca Examinadora de Defesa de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC II) do (a) aluno (a): Marden de Castro Barbosa intitulado Intervenções Clínicas aos Efeitos Adversos dos Antivenenos: Revisão de Escopo, constituída pelos professores:

(Orientador): Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett

(Examinador): Altair Seabra de Farias




(Examinador): Sibila Lilian Osis

reunida na sala virtual (Google Meet), no dia 13/12/2024, às 09:00 horas,

para avaliar a Defesa em pauta, de acordo com as normas estabelecidas pelo regulamento de TCC desta Universidade, considerou que o referido trabalho:

- Foi aprovado sem alterações¹
 Foi aprovado com alterações²
 Deve ser reapresentado³
 Foi reprovado⁴

Manaus, 13 de dezembro de 2024.

1. 
2. 
3. 

¹ Aprovado sem alterações (Média da AP1 e AP2 \geq 8,0): trabalho não precisa sofrer nenhuma alteração.

² Aprovado com alterações (Média da AP1 e AP2 \geq 8,0): trabalho precisa incluir as correções indicadas pela Banca Examinadora.

³ Reapresentado (Média da AP1 e AP2 \geq 4,0 e $<$ 8,0): trabalho não alcançou nota suficiente para aprovação direta e deverá ser reformulado conforme sugestões da Banca Examinadora, sendo submetido a uma nova avaliação, conforme data marcada pelo coordenador da disciplina de TCC II acordada com a banca, e esta nova avaliação corresponderá à Prova Final (PF) da disciplina TCC II.

⁴ Reprovado (Média da AP1 e AP2 $<$ 4,0): trabalho não alcançou nota suficiente para aprovação.

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

B238i	<p>Barbosa, Marden de Castro Intervenções clínicas aos efeitos adversos dos antivenenos: Revisão de escopo / Marden de Castro Barbosa . Manaus : [s.n], 2024. 24 f. : ; 21,0 cm.</p> <p>TCC - Graduação em Enfermagem - Bacharelado- Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2024. Inclui Bibliografia. Orientador: Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett.</p> <p>1. Antivenenos. 2. Efeito adverso. 3. Hipersensibilidade. 4. Prevenção e controle. I. Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett (Orient.) II. Universidade do Estado do Amazonas. III. Título</p> <p style="text-align: right;">CDU(1997)616-083</p>
-------	--

INTERVENÇÕES CLÍNICAS AOS EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIVENENOS: REVISÃO DE ESCOPO

Marden de Castro Barbosa

Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett

RESUMO

Objetivos: Mapear as intervenções clínicas aos efeitos adversos dos antivenenos bem como as características destes que favorecem a ocorrência de tais eventos. **Método:** Revisão de escopo. Foram incluídos artigos em inglês, português, sem recorte temporal, que respondessem à seguinte pergunta de pesquisa: Que intervenções clínicas têm sido utilizadas na prevenção e controle dos efeitos adversos aos antivenenos e quais as características destes têm favorecido esses eventos? Seleção nas bases de dados: Embase (Elsevier), Web of Science (Clarivate), Scopus (Elsevier) e Cochrane Library. Não foram incluídos, artigos duplicados, estudos envolvendo animais, e estudos não compatíveis com a questão de pesquisa proposta. **Resultados:** Dos 210 artigos identificados, foram selecionados 11. As principais estratégias de prevenção dos eventos adversos do antivenenos consistem na administração de anti-histamínicos, corticosteroides e adrenalina. A eficácia dos anti-histamínicos bem como da hidrocortisona usados de forma isolada não demonstrou efetividade em evitar a incidência de efeitos adversos após a administração dos antivenenos mesmo 2 a 4 horas antes da terapia. No contexto da doença do soro, os corticosteroides são apresentados como terapia indicada. A adrenalina continua sendo o fármaco de escolha no controle dos efeitos adversos, especialmente do choque anafilático. Antivenenos com imunoglobulina inteira, maiores quantidades de proteínas heterólogas e administração de altas doses conferem maior risco de eventos adversos. **Conclusão:** O uso de anti-histamínicos e corticosteroides de forma isolada não é eficaz na prevenção de efeitos colaterais causados pelos antivenenos. Contudo, a adrenalina continua sendo a alternativa quando o choque anafilático é um desfecho. Porém, é necessária avaliação criteriosa no uso prolongado desse medicamento quando há recidiva da anafilaxia e essa tem

um curso bifásico. Os antivenenos que tem baixo grau de purificação de proteínas heterólogas e imunoglobulinas, demandam administração de maiores quantidades e, portanto, expõem o acidentado a um risco elevado de reações adversas.

Palavras-chave: Antivenenos; Efeito Adverso; Hipersensibilidade; Prevenção e controle.

Descritores: Antivenins; Hypersensitivity; Anaphylaxia; Snake Bites; Scorpion Stings; Spider Bites.

Introdução

Os acidentes envolvendo animais peçonhentos representam um importante problema de saúde pública. Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, no ano de 2023, foram registrados 340.819 acidentes em todo o país. No estado do Amazonas, no período em questão, registraram-se 3.067 acidentes, sendo por serpentes 1.773 (57,8%), aranha 286 (9,3%), escorpião 570 (18,6%), lagarta 33 (1,1%), abelha 102 (3,3%) e outros animais 303 acidentes (9,9%)⁽¹⁾.

Os antivenenos continuam sendo a terapêutica utilizada nos acidentes, em especial nos classificados como moderados a grave segundo sinais e sintomas⁽²⁾. A produção dos soros antivenenos envolve a imunização de animais com venenos de diferentes espécies de um animal de importância epidemiológica⁽³⁾. O antiveneno obtido possui, além das imunoglobulinas de interesse na neutralização do veneno, proteínas heterólogas do animal que é imunizado, geralmente equinos e ovinos. Tais proteínas, bem como frações de imunoglobulina na solução, podem induzir a ativação do sistema complemento e, portanto, a reações de hipersensibilidade, que no pior cenário podem resultar em reações anafiláticas e o óbito^(4,5).

A deflagração desses efeitos pode ocorrer pela influência não só das proteínas heterólogas e frações de imunoglobulina, mas a via de administração endovenosa, que além de alcançar rapidamente todo o organismo possibilita uma reação sistêmica e imediata; em especial quando a gravidade do acidente exige administração de antiveneno em maior quantidade⁽⁵⁾. A reação de hipersensibilidade do tipo I ou imediata é caracterizada pela ligação de um alérgeno a células de resposta Th2 que induzem a produção de imunoglobulina E (IgE) por parte de células B⁽⁴⁾. Estas, diferenciando-se em plasmócitos, secretam IgE, que por sua vez liga-se a receptores de alta afinidade em mastócitos. Uma exposição subsequente ao alérgeno faz com que este seja prontamente ligado aos mastócitos sensibilizados, induzindo a liberação de mediadores químicos como aminas vasoativas, proteases, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas⁽⁴⁾

A sintomatologia de tal resposta é grave, levando a queda da pressão arterial decorrente da vasodilatação e mudanças drásticas no padrão respiratório em virtude do edema laríngeo que ocorre devido o extravasamento de fluido e proteínas plasmáticas. Reações tardias, ou de hipersensibilidade do tipo III também podem ocorrer devido a formação de complexos imunes entre o veneno e antiveneno que se depositam nos tecidos ocasionando febre, artralgia, linfadenopatia, urticária e proteinúria^(4,5).

A literatura aborda algumas evidências experimentais na busca de métodos de prevenção e o controle das reações adversas aos antivenenos. Em um ensaio clínico testou-se a administração de prometazina, antagonista de receptores histamínicos H1, 15 a 20 minutos antes do antiveneno. Porém, não foi observada redução da incidência de efeitos adversos⁽⁶⁾. Outro estudo experimental com cegamento procurou averiguar se a regulação da taxa de infusão do soro antiveneno refletiria em menor frequência de reações. Foram selecionados dois grupos, os de infusão rápida, cuja taxa de infusão seria de 20 minutos e os de infusão lenta, em 2 horas. A proporção ocorrência ou não de reações foi ligeira (32% para os de infusão rápida e 35% para os de infusão lenta)⁽⁷⁾.

Nesse sentido, torna-se importante a investigação da literatura científica a fim de mapear métodos adequados de manejo e prevenção de reações adversas aos antivenenos na prática clínica além de identificar qual tipo de antiveneno tem sido associado a maior incidência de tais reações.

Nesse sentido, o presente estudo tem por objetivo mapear a literatura pertinente ao tema buscando responder as seguintes questões: Que intervenções clínicas têm sido utilizadas na prevenção e controle dos efeitos adversos aos antivenenos? Quais os antivenenos têm sido documentados na literatura que apresentaram maior ocorrência de efeitos adversos?

Método

O presente estudo trata-se de uma revisão de escopo cujo processo de síntese das evidências foi guiado pelas diretrizes do *JBIM Manual for evidences synthesis*⁽⁸⁾, que auxilia no mapeamento e apresentação eficaz das evidências presentes na literatura sobre determinado tópico ou tema. Definiu-se a seguinte questão de revisão: “Que intervenções clínicas têm sido utilizadas na prevenção e controle dos efeitos adversos aos antivenenos e quais as características destes têm favorecido esses eventos?” A utilização do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist*⁽⁹⁾ possibilitou a

redação transparente dos resultados da busca. Foram incluídos na revisão estudos em português e inglês caracterizados como ensaios clínicos, ensaios clínicos controlados, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, estudos prospectivos, estudos retrospectivos e relatos de caso que atendam ao acrônimo PCC, sendo eles: (População): indivíduos acometidos por envenenamento por: serpentes, escorpiões, aranhas, lagartas ou abelhas; C (Conceito): reações adversas aos antivenenos e C (Contexto): Hospitalar de abrangência internacional. Não foram delimitados limites temporais no processo de busca. Foram excluídos: estudos duplicados, estudos experimentais envolvendo animais ou que não respondam a questão pesquisada. No processo de coleta de dados, inicialmente foi elaborada uma estratégia de busca utilizando os operadores booleanos AND e OR e os *Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)* e *Medical Subject Headings (MeSH)*, adequada a base de dados *PubMed* e posteriormente adaptada para as demais bases, a saber: *Embase (Elsevier)*, *Web of Science (Clarivate)*, *Scopus (Elsevier)* e *Cochrane Library*, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 – Termos de busca utilizados por base de dados. Manaus, AM, Brasil, 2024.

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	(“Antivenins” OR “Antivenin” OR “Anti-Venin” OR “Anti Venin” OR “Antivenom” OR “Anti-Venoms” OR “Anti Venoms” OR “Antivenoms” OR “Anti-Venom” OR “Anti Venom” OR “Anti-Venins” OR “Anti Venins”) AND (“Hypersensitivity” OR “Hypersensitivities” OR “Allergy” OR “Allergies” OR “Allergic Reaction” OR “Allergic Reactions” OR “Reaction, Allergic” OR “Reactions, Allergic” OR “Anaphylaxis” OR “Anaphylactic Reaction” OR “Anaphylactic Reactions” OR “Reaction, Anaphylactic” OR “Anaphylactoid Shock” OR “Shock, Anaphylactoid” OR “Anaphylactoid Reaction” OR “Anaphylactoid Reactions” OR “Reaction, Anaphylactoid” OR “Shock, Anaphylactic” OR “Anaphylactic Shock”) AND (“Snake Bites” OR “Bite, Snake” OR “Snake Bite” OR “Snakebite” OR “Snakebites” OR “Snakebite Envenoming” OR “Envenoming, Snakebite” OR “Scorpion Stings” OR “Scorpion Sting” OR “Sting, Scorpion” OR “Stings, Scorpion” OR “Scorpion Envenoming” OR “Spider Bites” OR “Spider Bite” OR “Bite, Spider” OR “Arachnidism”)
Embase	(“Antivenins” OR “Antivenin” OR “Anti-Venin” OR “Anti Venin” OR “Antivenom” OR “Anti-Venoms” OR “Anti Venoms” OR “Antivenoms” OR “Anti-Venom” OR “Anti Venom” OR “Anti-Venins” OR “Anti Venins”) AND (“Hypersensitivity” OR “Hypersensitivities” OR “Allergy” OR “Allergies” OR “Allergic Reaction” OR “Allergic Reactions” OR “Reaction, Allergic” OR

“Reactions, Allergic” OR “Anaphylaxis” OR “Anaphylactic Reaction” OR “Anaphylactic Reactions” OR “Reaction, Anaphylactic” OR “Anaphylactoid Shock” OR “Shock, Anaphylactoid” OR “Anaphylactoid Reaction” OR “Anaphylactoid Reactions” OR “Reaction, Anaphylactoid” OR “Shock, Anaphylactic” OR “Anaphylactic Shock”) AND (“Snake Bites” OR “Bite, Snake” OR “Snake Bite” OR “Snakebite” OR “Snakebites” OR “Snakebite Envenoming” OR “Envenoming, Snakebite” OR “Scorpion Stings” OR “Scorpion Sting” OR “Sting, Scorpion” OR “Stings, Scorpion” OR “Scorpion Envenoming” OR “Spider Bites” OR “Spider Bite” OR “Bite, Spider” OR “Arachnidism”)

Web of Science (“Antivenins” OR “Antivenin” OR “Anti-Venin” OR “Anti Venin” OR “Antivenom” OR “Anti-Venoms” OR “Anti Venoms” OR “Antivenoms” OR “Anti-Venom” OR “Anti Venom” OR “Anti-Venins” OR “Anti Venins”) AND (“Hypersensitivity” OR “Hypersensitivities” OR “Allergy” OR “Allergies” OR “Allergic Reaction” OR “Allergic Reactions” OR “Reaction, Allergic” OR “Reactions, Allergic” OR “Anaphylaxis” OR “Anaphylactic Reaction” OR “Anaphylactic Reactions” OR “Reaction, Anaphylactic” OR “Anaphylactoid Shock” OR “Shock, Anaphylactoid” OR “Anaphylactoid Reaction” OR “Anaphylactoid Reactions” OR “Reaction, Anaphylactoid” OR “Shock, Anaphylactic” OR “Anaphylactic Shock”) AND (“Snake Bites” OR “Bite, Snake” OR “Snake Bite” OR “Snakebite” OR “Snakebites” OR “Snakebite Envenoming” OR “Envenoming, Snakebite” OR “Scorpion Stings” OR “Scorpion Sting” OR “Sting, Scorpion” OR “Stings, Scorpion” OR “Scorpion Envenoming” OR “Spider Bites” OR “Spider Bite” OR “Bite, Spider” OR “Arachnidism”)

Scopus (“Antivenins” OR “Antivenin” OR “Anti-Venin” OR “Anti Venin” OR “Antivenom” OR “Anti-Venoms” OR “Anti Venoms” OR “Antivenoms” OR “Anti-Venom” OR “Anti Venom” OR “Anti-Venins” OR “Anti Venins”) AND (“Hypersensitivity” OR “Hypersensitivities” OR “Allergy” OR “Allergies” OR “Allergic Reaction” OR “Allergic Reactions” OR “Reaction, Allergic” OR “Reactions, Allergic” OR “Anaphylaxis” OR “Anaphylactic Reaction” OR “Anaphylactic Reactions” OR “Reaction, Anaphylactic” OR “Anaphylactoid Shock” OR “Shock, Anaphylactoid” OR “Anaphylactoid Reaction” OR “Anaphylactoid Reactions” OR “Reaction, Anaphylactoid” OR “Shock, Anaphylactic” OR “Anaphylactic Shock”) AND (“Snake Bites” OR “Bite, Snake” OR “Snake Bite” OR “Snakebite” OR “Snakebites” OR “Snakebite Envenoming” OR “Envenoming, Snakebite” OR “Scorpion Stings” OR “Scorpion Sting” OR “Sting, Scorpion” OR “Stings, Scorpion” OR “Scorpion Envenoming” OR “Spider Bites” OR “Spider Bite” OR “Bite, Spider” OR “Arachnidism”)

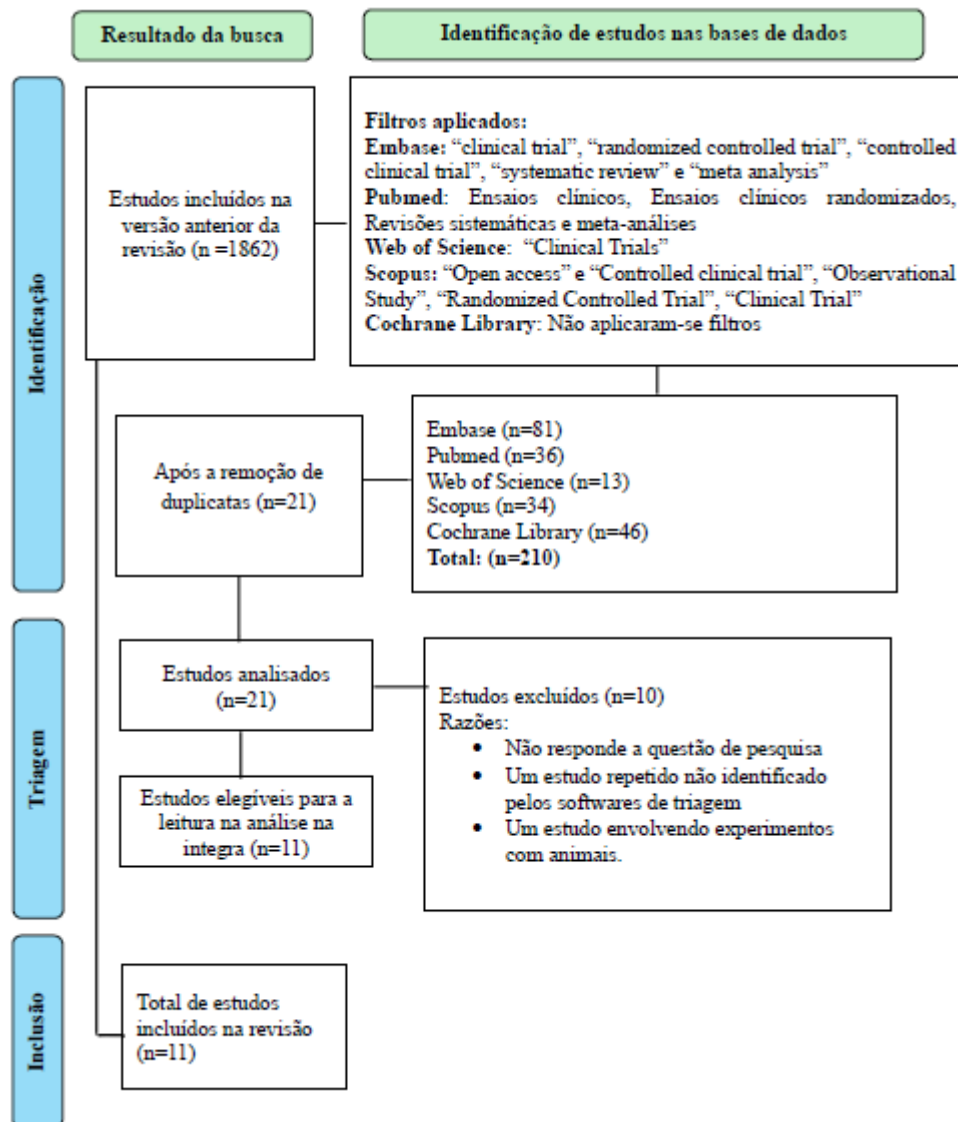
Cochrane Library (“Antivenins” OR “Antivenin” OR “Anti-Venin” OR “Anti Venin” OR “Antivenom” OR “Anti-Venoms” OR “Anti Venoms” OR “Antivenoms” OR “Anti-Venom” OR “Anti Venom” OR “Anti-Venins” OR “Anti Venins”) AND (“Hypersensitivity” OR “Hypersensitivities” OR “Allergy” OR “Allergies” OR “Allergic Reaction” OR “Allergic Reactions” OR “Reaction, Allergic” OR “Reactions, Allergic” OR “Anaphylaxis” OR “Anaphylactic Reaction” OR “Anaphylactic Reactions” OR “Reaction, Anaphylactic” OR “Anaphylactoid Shock” OR “Shock, Anaphylactoid” OR “Anaphylactoid Reaction” OR “Anaphylactoid Reactions” OR “Reaction, Anaphylactoid” OR “Shock, Anaphylactic” OR “Anaphylactic Shock”) AND (“Snake Bites” OR “Bite, Snake” OR “Snake Bite” OR “Snakebite” OR “Snakebites” OR “Snakebite Envenoming” OR “Envenoming, Snakebite” OR “Scorpion Stings” OR “Scorpion Sting” OR “Sting, Scorpion” OR “Stings, Scorpion” OR “Scorpion Envenoming” OR “Spider Bites” OR “Spider Bite” OR “Bite, Spider” OR “Arachnidism”)

Durante a busca em cada base de dados, foram aplicados filtros consoantes aos critérios de elegibilidade propostos neste estudo resultando no total de 210 artigos. Os arquivos foram importados no formato RIS ou NBIB (compatível com a base PubMed) para o software EndNote (Clarivate) para remoção de duplicados. O processo de importação foi repetido com os arquivos resultantes para outro software denominado Rayyan que, além de detectar duplicatas, auxilia no processo de triagem, seleção e extração de dados para a revisão.

Resultados

No momento inicial do mapeamento de evidências, obtiveram-se 210 artigos dos quais, 21 restaram após a remoção de duplicados. Considerando os critérios de inclusão propostos foram selecionados 11 estudos para análise na íntegra. Os dez artigos foram excluídos por não responderem à questão de pesquisa ou por apresentarem divergências metodológicas como um estudo que envolvia experimento com animais, ou não estarem disponíveis para leitura do texto completo. (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências – Manaus, AM, Brasil, 2024.



Dentre os estudos selecionados, codificados pela letra "A" (significando: artigo) seguida da numeração, quatro são caracterizados como ensaios clínicos randomizados duplo-cego, um ensaio clínico cego, uma revisão sistemática e meta-análise, um ensaio clínico controlado, um ensaio clínico randomizado controlado, um estudo prospectivo, um estudo de caso e um estudo aberto com abordagem histórica. Quanto a origem dos estudos, identificou-se que quatro foram dos Estados Unidos, um do Vietnã, um do Brasil, um do Sri Lanka, um do Nepal, um da Martinica, um da Austrália e um estudo do Reino Unido. (Tabela 2).

Tabela 2 – Caracterização dos estudos incluídos – Manaus, AM, Brasil, 2024.

Código	Título do estudo	Ano	País de origem	Objetivo	Tipo de estudo	População
A1	Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from Scorpion stings	2009	Estados Unidos	Avaliar a eficácia de um antiveneno escorpiónico específico F(ab') ₂ comparando com placebo.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	15 crianças com idade entre 6-18 anos com sinais de síndrome clínica significativa de acidente escorpiónico
A2	A prospective, multicenter, double-blind, randomized, controlled, clinical trial comparing Crotalinae Equine Immune F(ab') ₂ and Crotalidae Polyvalent Immune Fab (ovine) for the treatment of US Crotalinae envenomation	2014	Estados Unidos	Comparar a ocorrência de coagulopatia mesmo após o tratamento com F(ab') ₂ versus Fab nos envenenamentos envolvendo serpentes da subfamília Crotanilae	Estudo clínico multicêntrico, duplo-cego e randomizado	121 vítimas de envenenamento por serpentes de gênero Crotalinae

A3	The Efficacy of Antivenin Latrodectus (Black Widow) Equine Immune F(ab) ₂ Versus Placebo in the Treatment of Latrodectism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial	2019	Estados Unidos	Testar a eficácia de um antiveneno purificado F(ab) ₂ contra o veneno de Latrodectus sp.	Ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego	Individuos com idade maior ou igual a 10 anos com dor moderada a grave devido a acidente envolvendo aranhas
A4	Antivenom therapy: efficacy of premedication for the prevention of adverse reactions	2018	Uruguai	Avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre a eficácia da pré-medicação na prevenção dos efeitos adversos	Artigo de revisão	14 ensaios clínicos
A5	A Controlled Clinical Trial of A Novel Antivenom in Patients Envenomed by Bungarus multicinctus	2010	Vietnã	Avaliar a eficácia e identificar possíveis efeitos adversos do antiveneno específico para a serpente do Bungarus multicinctus	Ensaio clínico controlado	81 pacientes acometidos por mordedura de Bungarus multicinctus incluídos no estudo entre 2004 e 2006

A6	A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of Bothrops envenoming in Sao Paulo, Brazil	1995	Brasil	Avaliar a melhora clínica em pacientes envenenados por Bothrops Jararaca em acidente leve ou moderado após a administração de 4 ou de 2 ampolas de 10mL	Ensaio clínico cego	170 pacientes acometidos em acidente com Bothrops Jararaca classificado de intensidade leve a moderado
A7	Efficacy of intravenous hydrocortisone administered 2-4 h prior to antivenom as prophylaxis against adverse drug reactions to snake antivenom in Sri Lanka: An open labelled randomized controlled trial	2016	Sri Lanka	Experimentar a eficácia da hidrocortisona administrada 2 horas ou mais antes da infusão do antiveneno procurando prevenir efeitos adversos	Ensaio clínico randomizado controlado	236 pacientes distribuídos aleatoriamente entre dois grupos. O grupo A receberá hidrocortisona 2 horas ou mais antes da terapia e grupo B receberá momentos antes da administração do antiveneno

A8	Moderate-to-severe <i>Vipera berus</i> envenoming requiring ViperaTAb antivenom therapy in the UK	2021	Reino Unido	Avaliar a eficácia, indicação, administração efeitos adversos de um antiveneno monoespecífico Fab ovino contra a toxina de <i>Vipera berus</i>	Estudo prospectivo	170 pacientes sendo 132 adultos e 38 crianças. A idade média era de 38 anos, variando de 2 a 87 anos.
A9	Acute Severe Anaphylaxis in Nepali Patients with Neurotoxic Snakebite Envenoming Treated with the VINS Polyvalent Antivenom	2019	Nepal	Avaliar a eficácia da administração de dose inicial baixa versus dose alta bem como a presença de efeitos adversos relacionados ao antiveneno ofídico indiano contra <i>Naja naja</i> ou <i>Bungarus Caeruleus</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	154 pacientes envenenados

A10	Snake (<i>Bothrops lanceolatus</i>) F(ab') ₂ antivenom (equine) use in Martinique: Safety and efficacy	1998	Martinica	Avaliar a eficácia e a segurança de um antiveneno F(ab') ₂ equino específico purificado (FAV) no tratamento do envenenamento pela serpente <i>Bothrops lanceolatus</i> na Martinica	“Estudo aberto com controle histórico”	68 pacientes internados devido ao envenenamento por <i>Bothrops lanceolatus</i> entre 1993 e 1997
A11	Antivenom usage in tiger snake envenomation as per Australian snakebite project (ASP) protocol: Case report based on rural experience	2017	Austrália	Apresentar um caso de envenenamento por cobra-trigre (<i>Notechis scutatus</i>) com desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada e que obteve sucesso no tratamento com apenas uma ampola de antiveneno monoespecífico conforme o Australian Snakebite Protocol (ASP)	Estudo de caso	1 paciente do sexo feminino envolvida em acidente por cobra-trigre (<i>Notechis scutatus</i>)

As características associadas ao antiveneno, as possíveis reações adversas e a espécie de animal envolvida foram extraídas em sete dos onze estudos selecionados. (Tabela 3). Quatro dos onze estudos tratavam de condutas relacionadas a tratamento ou prevenção de efeitos adversos e estão sintetizadas na Tabela 4.

Tabela 3 – Especificidades dos antivenenos e efeitos adversos associados. Manaus, AM, Brasil, 2024.

Código	Caracterização do antiveneno	Espécie de animal	Efeitos adversos (EA)
A1	F(ab') ₂ IV equino específico para escorpião	Escorpiões do gênero <i>Centruroides</i>	A proporção de EA nos dois grupos foi igual e caracterizada como leve. Vômito e diarreia foram detectados em um participante vários dias após a terapia. Em outro, um episódio emético 6 dias depois.
A2	Fab e F(ab') ₂ para espécies da subfamília <i>Crotanilae</i>	Serpentes da espécie <i>Crotalinae</i> (gêneros <i>Crotalus</i> , <i>Sistrurus</i> e <i>Agkistrodon</i>)	Um paciente em cada um dos três braços do estudo apresentou um EA não grave e a mesma proporção em cada apresentou doença do soro
A3	F(ab') ₂ equino purificado para <i>Latrodectus sp.</i>	Aranhas do gênero <i>Latrodectus</i> (viúva negra)	Ocorrência ligeiramente menor entre antiveneno e placebo (55% e 58,1% respectivamente. Entre eles: distúrbios de pele e tecido subcutâneo (38,3%), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (31,7%) e condições gerais do local de administração (15,0%), prurido (58,3%), artralgia (21,7%) e erupção cutânea (20,0%).
A5	F(ab') ₂ equino para espécies da serpente <i>Bungarus sp.</i>	<i>Bungarus sp.</i>	Apenas 7,4% dos pacientes desenvolveram urticária como reação adversa. Nenhum caso de reação grave foi documentada, embora hiponatremia no grupo do antiveneno e elevação das transaminases hepáticas tenham sido registradas.
A8	ViperTAb monoespecífico F(ab') ₂ contra toxina de <i>Vipera berus</i>	Serpentes da espécie <i>Vipera berus</i>	3 casos de EA: 2 de hipotensão e 1 de urticária. Esse último fora tratado com adrenalina e hidrocortisona.
A10	Antiveneno F(ab') ₂ purificado e específico para <i>Bothrops lanceolatus</i>	Serpentes da espécie <i>Bothrops lanceolatus</i>	8,8% dos pacientes desenvolveram EA dos quais 2,9% foram graves. Um desenvolveu hipotensão e broncoespasmo foi administrada epinefrina. E um caso de doença do soro, tratou-se com esteroide por 3 semanas.
A11	Antiveneno monovalente contra a toxina de <i>Notechis scutatus</i>	Serpente da espécie <i>Notechis scutatus</i>	Não foram documentados EA relacionados ao antiveneno. Houve alterações laboratoriais dos parâmetros de coagulação relacionados ao veneno.

Tabela 4 – Conduas ante os efeitos adversos identificados nos estudos. Manaus, AM, Brasil, 2024

Código	Conduas ou intervenções aos EA
A4	Os anti-histamínicos utilizados isoladamente não apresentam resultados positivos na prevenção de EA bem como no controle. A hidrocortisona também de forma isolada é pouco efetiva por diversos fatores, dentre eles o tempo prolongado de redução de fatores envolvidos no processo inflamatório. A adrenalina tem sido apontada na literatura como melhor conduta no tratamento de EA.
A6	A redução na dose de antiveneno de serpentes do gênero <i>Bothrops</i> de 40 ml para 20 ml foi resolutive em controlar o envenenamento e favorece a diminuição do risco de EA.
A7	A administração de hidrocortisona de 2 a 4 horas antes do antiveneno não mostrou resultados positivos em prevenir EA.
A9	Não houve diferenças clínicas nos EA entre os grupos com a dose inicial alta ou baixa. Após o aparecimento dos primeiros sinais clínicos como urticária e dispneia, foi utilizada a adrenalina subcutânea seguida de hidrocortisona e clorfeniramina IV.

Discussão

Os soros antivenenos obtidos pela imunização de animais têm sua eficácia determinada por diversos fatores. Dentre elas, a característica de ser poliespecífico, ou seja, onde há diferentes imunógenos contra diferentes toxinas de espécies de um mesmo gênero, pode conferir a ele menor eficiência em relação ao soro monoespecífico⁽¹⁰⁾. Isso decorre da possibilidade de algumas toxinas induzirem melhor resposta imunológica no animal imunizado do que outras. A variedade geográfica dos animais peçonhentos usados nessa obtenção também pode determinar esses fatores. Assim sendo, os soros antitoxina monoespecíficos por vezes apresentam maior eficiência^(4,5).

A eficácia da administração do soro antiveneno depende também do seu grau de purificação das proteínas heterólogas e frações imunologicamente ativas das imunoglobulinas. A respeito dessas últimas, o fragmento Fc não possui ação neutralizadora de toxina, mas sim o potencial de induzir a ativação do sistema complemento ou degranulação de mastócitos mediada por IgE, e determinar reações de hipersensibilidade^(5,10). Dentre as proteínas capazes de induzir tais respostas, estão a albumina do soro animal que mesmo pelos métodos atuais de purificação, ainda estão presentes em uma proporção de até pouco menos de 0,5%^(10,11).

Em ensaio clínico Boyer et. al., buscaram determinar a eficácia de um antiveneno antiescorpionico capaz de neutralizar a toxina de diferentes espécies do *Centruroides sp.* O

escorpionismo tem como principal sintoma a dor local em adultos, porém evolui para gravidade em pacientes pediátricos com comprometimento da função respiratória, cardiovascular e neuromotora. Neste estudo, a idade da população incluída variou de 6 meses a 18 anos com a presença sintomas de envenenamento neurotóxico. O soro F(ab')₂ utilizado nesse estudo não causou reações adversas graves em nenhum dos participantes do estudo, sustentando a hipótese de que imunoglobulinas destituídas de fragmentos Fc são menos propensas a induzir eventos adversos. Contudo, a própria natureza do acidente escorpiônico confere menor risco de reações devido a estimulação do sistema nervoso simpático⁽¹²⁾.

Ao comparar dois antivenenos contra as toxinas das serpentes da subfamília Crotalinae de naturezas diferentes – Fab/F(ab')₂, Bush et. al., compararam a propriedade de ambos em evitar a readmissão hospitalar decorrente de coagulopatia tardia que geralmente havia sido registrada mesmo após a administração de Fab, bem como a taxa de efeitos adversos de ambos. Nos 3 grupos do estudo avaliados, 4 de 39 (10,3%) na coorte F(ab')₂ /F(ab')₂, 2 de 38 (5,3%) na coorte F(ab')₂ /placebo e 11 de 37 (29,7%) na coorte Fab/Fab apresentaram coagulopatia tardia e a incidência de eventos adversos foi semelhante em ambos. Em cada grupo um participante apresentou doença do soro ou reação aguda leve⁽¹³⁾.

Em um estudo clínico que objetivava testar a eficácia de soro antiveneno de fragmentos específicos F(ab')₂ para toxina de *Latrodectus* sp. Evidenciou-se que em comparação com placebo, o antiveneno reduziu consideravelmente a dor local avaliada através da Escala Visual Analógica (EVA). Segundo aponta Dart et. al., distúrbios de pele e tecido subcutâneo (38,3%), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (31,7%) e condições gerais do local de administração (15,0%) ocorreram como manifestações do antiveneno, além de prurido (58,3%), artralgia (21,7%) e erupção cutânea (20,0%) que foram relatados com mais frequência⁽¹¹⁾.

Ao avaliar em estudo experimental a eficácia de F(ab')₂ contra toxina de serpentes elapídicas do gênero *Bungarus* sp., Hung et al., verificaram a redução no tempo de paralisia muscular ocasionada pelo veneno e que afetava as incursões respiratórias e demandava a necessidade de ventilação mecânica. Apesar da eficácia, foi registrada a pequena incidência de EA leves como urticária em 7,4% da população estudada⁽¹⁴⁾.

Uma auditoria prospectiva conduzida no Reino Unido buscou avaliar as indicações, administração e efeitos adversos do antiveneno ViperaTAb, ovino que neutraliza a toxina de *Vipera berus*. Este é caracterizado como soro monoespecífico e, segundo hipótese de Lamb et. al., o fato de a molécula Fab ser menor que a IgG inteira e F(ab)₀₂, proporcionaria menor

incidência de reações de hipersensibilidade como de fato ocorreu, com exceção de um paciente com anafilaxia que demandou o uso de adrenalina e corticosteroides⁽¹⁵⁾. Outro estudo experimental avaliando F(ab')₂ purificado contra o veneno de *Bothrops lanceolatus* mostrou que 6 de 68 (8,8%) pacientes tiveram reações alérgicas, e 2,9% desenvolveram eventos graves. Um dos pacientes manifestou broncoespasmo e hipotensão, sugestivos de choque anafilático que responderam a epinefrina. Outro paciente foi manejado com corticoides 9 dias após o tratamento com o antiveneno devido a doença do soro⁽¹⁶⁾. Como mencionado anteriormente, altas doses de antiveneno aplicada na abordagem inicial de um paciente podem viabilizar a ocorrência de reações. Isto posto, considerando um estudo realizado no Nepal por Sharma et al, foi analisada e caracterizada a presença de efeitos adversos de um antiveneno contra envenenamento ofídico neurotóxico, foi possível observar que a modalidade terapêutica de dose inicial baixa versus dose inicial alta não trouxe diferença significativa sobre a incidência de EA. Entretanto o estudo traz como contribuição as estratégias de manejo desses eventos que consistiu na pré-medicação com adrenalina nas doses de 0,25, 0,20 e 0,125 ml de acordo com a idade do indivíduo, além da administração intravenosa de hidrocortisona e clorfeniramina como também de adrenalina quando percebido sinais graves de anafilaxia⁽¹⁷⁾. Nesse sentido, também considerou-se uma pesquisa experimental realizada no Brasil acerca da redução da dose de antiveneno contra a toxina das serpentes do gênero *Bothrops* sp, foi evidenciado que a diminuição de 40 para 20 ml na dose em acidentes de classificação leve a moderada, foi capaz de dirimir os sinais clínicos de envenenamento⁽¹⁸⁾. Quanto a um estudo de caso feito na Austrália acerca de envenenamento por serpente da espécie *Notechis scutatus*, cujas alterações clínicas e laboratoriais foram evidenciados por coagulopatia, insuficiência renal aguda e elevação de creatino-quinase, foi instituída terapia com apenas um frasco do antiveneno específico. Tal conduta está pautada nas diretrizes e recomendações do Australian Snakebite Project (ASP), um estudo prospectivo e multicêntrico que avaliou a incidência de acidentes por serpentes de importância médica no país, a administração de antiveneno bem como os efeitos adversos decorrentes. Esta diretriz sustenta a redução da dose inicial de soro antiveneno que em protocolos anteriores eram indicadas de 4 a 10 frascos, para 1 frasco argumentando que tal dose é suficiente para neutralizar o veneno e reestabelecer os parâmetros clínicos e laboratoriais^(19,20).

Os efeitos colaterais aos soros antitoxina tem sido manejados com uso de diferentes classes farmacológicas bem como evidências sugerem que a avaliação clínica do acidente deve ser suficientemente acurada para reduzir ao máximo a dose necessária de antiveneno sem comprometer a terapêutica. A cerca dos fármacos, observou-se que o uso isolado de

antagonistas de receptores de histamina H1 ou de corticosteroides não é resolutivo em prevenir principalmente reações agudas moderadas e graves como angioedema, broncoespasmo, edema laríngeo e choque anafilático⁽²¹⁾. Esses desfechos são melhor resolvidos com o emprego da adrenalina subcutânea ou endovenosa conforme o caso. (6,7,21–23)

Conclusão

Faz-necessária avaliação clínica criteriosa do indivíduo acometido no acidente por animal peçonhento no intuito de selecionar a menor dose possível de antiveneno sem perder a eficácia terapêutica. Ademais, a adrenalina continua sendo a droga de melhor desempenho o controle da anafilaxia moderada a grave. Deve-se considerar sua utilização com parcimônia no contexto de recidiva clínica de anafilaxia de curso bifásico.

Limitações

A construção da estratégia de busca perante a questão de pesquisa proposta bem como os resultados obtidos nas referidas fontes de informação, além da elegibilidade e concordância dos estudos não foi executada com a participação de mais de dois revisores. Para melhor balizamento da conduta clínica, há a necessidade da realização de mais estudos específicos a respeito de doses terapêuticas, tempo de infusão e outros aspectos dos agentes farmacológicos utilizados na prevenção ou controle dos eventos adversos associados aos antivenenos.

Referências

1. Brasil M da S. Acidente por animais peçonhentos - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2023.
2. Brasil M da S. Acidentes por animais peçonhentos. In: SVSA/MS, editor. Guia de Vigilância em Saúde. 6th ed. Brasília; 2023. p. 1123–47.
3. Brasil FN de S. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2nd ed. Acessoria de Comunicação e Educação em Saúde, editor. Brasília; 2001.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Hipersensibilidade. In: Koogan G, editor. Imunologia Básica - Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico. 6ª. 2021.
5. Wen F. Soroterapia. In: Sarvier, editor. Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2º. Indianópolis; 2009. p. 432–46.
6. Fan HW, Marcopito LF, Cardoso JLC, França FOS, Malaque CMS, Ferrari RA, et al. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. Br Med J [Internet]. 1999;318(7196):1451–3. Available from:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L29243703&from=export>
7. Isbister GK, Shahmy S, Mohamed F, Abeysinghe C, Karunathilake H, Ariaratnam A. A randomised controlled trial of two infusion rates to decrease reactions to antivenom. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(6). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L365024125&from=export>
 8. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. 2024. p. 417–75.
 9. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Sep 4;169(7):467–73. Available from: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
 10. Cardoso D, Yamaguchi I, Silva A. Produção de soros antitoxinas e perspectivas de modernização por técnicas de biologia molecular. In: Sarvier, editor. *Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. 2ª. Indianópolis; 2009. p. 419–32.
 11. Dart RC, Bush SP, Heard K, Arnold TC, Sutter M, Campagne D, et al. The Efficacy of Antivenin *Latrodectus* (Black Widow) Equine Immune F(ab)₂ Versus Placebo in the Treatment of Latrodectism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2019;74(3):439–49. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001732495&from=export>
 12. Boyer L V, Theodorou AA, Berg RA, Mallie J, Chávez-Méndez A, García-Ubbelohde W, et al. Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009;360(20):2090–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L354663244&from=export>
 13. Bush SP, Ruha AM, Seifert SA, Morgan DL, Lewis BJ, Arnold TC, et al. A prospective, multicenter, double-blind, randomized, controlled, clinical trial comparing *Crotalinae* Equine Immune F(ab')₂ and *Crotalidae* Polyvalent Immune Fab (ovine) for the treatment of US *Crotalinae* envenomation. *Clin Toxicol* [Internet]. 2014;52(7):686–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71567060&from=export>
 14. Hung HT, Höjer J, Kiem TX, Du NT. A Controlled Clinical Trial of A Novel Antivenom in Patients Envenomed by *Bungarus multicinctus*. *Journal of Medical Toxicology* [Internet]. 2010;6(4):393–7. Available from:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L50857552&from=export>

15. Lamb T, Stewart D, Warrell DA, Lalloo DG, Jagpal P, Jones D, et al. Moderate-to-severe *Vipera berus* envenoming requiring ViperaTAb antivenom therapy in the UK. *Clin Toxicol.* 2021;59(11):992–1001.
16. Thomas L, Tyburn B, Lang J, Ketterlé J, Biao T, Moravie V, et al. Snake (*Bothrops lanceolatus*) F(ab')₂ antivenom (equine) use in Martinique: Safety and efficacy. *Reanimation Urgences* [Internet]. 1998;7(4):381–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L29159240&from=export>
17. Sharma SK, Alirol E, Ghimire A, Shrestha S, Jha R, Parajuli SB, et al. Acute Severe Anaphylaxis in Nepali Patients with Neurotoxic Snakebite Envenoming Treated with the VINS Polyvalent Antivenom. *J Trop Med.* 2019;2019.
18. Jorge MT, Cardoso JLC, Castro SCB, Ribeiro L, Franca FOS, Sbrogio de Almeida ME, et al. A randomized “blinded” comparison of two doses of antivenom in the treatment of *Bothrops* envenoming in Sao Paulo, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1995;89(1):111–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L25099062&from=export>
19. Johnston CI, Ryan NM, Page CB, Buckley NA, Brown SGA, O’Leary MA, et al. The Australian snakebite project, 2005–2015 (ASP-20). *Medical Journal of Australia.* 2017;207(3):119–25.
20. Yeoh A, Kadir A, Varikara K. Antivenom usage in tiger snake envenomation as per Australian snakebite project (ASP) protocol: Case report based on rural experience. *Intern Med J* [Internet]. 2017;47:19–20. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616279626&from=export>
21. Morais V. Antivenom therapy: efficacy of premedication for the prevention of adverse reactions. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases.* 2018;24.
22. Habib AG. Effect of Pre-Medication on Early Adverse Reactions Following Antivenom Use in Snakebite A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2011;34(10):869–80.
23. Kularatne SAM, Weerakoon K, Silva A, Maduwage K, Walathara C, Rathnayake I, et al. Efficacy of intravenous hydrocortisone administered 2-4 h prior to antivenom as prophylaxis against adverse drug reactions to snake antivenom in Sri Lanka: An open labelled randomized controlled trial. *TOXICON.* 2016;120:159–65.