

DOENÇAS TRANSMITIDAS POR ÁGUA E ALIMENTOS

CLOSTRIDIUM BOTULINUM/BOTULISMO

1. Descrição da doença - É uma doença resultante da ação de uma potente toxina produzida por uma bactéria denominada *Clostridium botulinum* (*C. botulinum*), habitualmente adquirida pela ingestão de alimentos contaminados (embutidos e conservas em latas e vidros), de ocorrência súbita, caracterizada por manifestações neurológicas seletivas, de evolução dramática e elevada letalidade. Há 4 tipos de botulismo: alimentar, infantil (reconhecida em 1976), por ferimento (rara) e de classificação indeterminada (casos adultos sem fonte identificada). Pode iniciar com vômitos e diarreia (mais comum a constipação), debilidade, vertigem, sobrevivendo logo em seguida, alterações da visão (visão turva, dupla, fotofobia), flacidez de pálpebras, modificações da voz (rouquidão, voz cochichada, afonia, ou fonação lenta), distúrbios da deglutição, flacidez muscular generalizada, descendente e simétrica [face, pescoço (cabeça pendente) e membros], dificuldade de movimentos, agitação psicomotora e outras alterações relacionadas com os nervos cranianos, podendo provocar dificuldades respiratórias, cardiovasculares, levando à morte por insuficiência e parada cardíaco-respiratória.

2. Agente etiológico e toxina - o *Clostridium botulinum*, é um bacilo Gram positivo, que se desenvolve em meio com baixa concentração de oxigênio (anaeróbio), produtor de esporos, encontrado com frequência no solo, em legumes, verduras, frutas, fezes humanas e excrementos animais. Estes anaeróbios, para desenvolverem a toxina, necessitam de pH básico ou próximo do neutro. São descritos 7 tipos de *Clostridium botulinum* (de A a G) os quais se distinguem pelas características antigênicas das neurotoxinas que produzem. Os tipos A, B, E, e o F (este último, mais raro), são os responsáveis pela maioria dos casos humanos. Os tipos C e D são causas da doença do gado e outros animais. O tipo E, em seres humanos, está associado ao consumo de pescados e frutos do mar. Alguns casos do tipo F foram atribuídos ao *C. baratii* ou *C. butyricum*. O tipo G foi encontrado em solo argentino, mas não foi envolvido em nenhum surto relatado.

A toxina é uma exotoxina ativa (mais que a tetânica), de ação neurotrópica (ação no sistema nervoso), e a única que tem a característica de ser letal por ingestão, comportando-se como um verdadeiro veneno biológico. É letal na dose de 1/100 a 1/120 ng. Ao contrário do esporo, a toxina é termolábil, sendo destruída à temperatura de 80° C por 10 minutos ou a 100 ° C por 5 minutos.

3. Modo de transmissão - São descritos os seguintes modos de transmissão para o Botulismo: 1) por ingestão de alimentos - que é a forma mais comum e responsável por surtos esporádicos, através do consumo de alimentos insuficientemente esterilizados, e consumidos sem cocção prévia, que contém a toxina. É conhecido também o botulismo em lactentes (associação com a Síndrome de Morte Súbita do Recém-Nascido) e em crianças mais jovens, desenvolvido a partir da ingestão de

esporos nos alimentos, que no intestino, sem microbiota de proteção, desenvolvem e liberam a toxina; 2) por ferimentos - a ferida contaminada pelo *C. botulinum* é lugar ideal para o desenvolvimento da toxina com produção do quadro clínico e patogenia idênticos ao do quadro por intoxicação oral. Nos EEUU, são freqüentes os casos por ferimentos contaminados e em usuários de drogas injetáveis; 3) por vias aéreas - através da inalação da toxina, que acaba por atingir a corrente sangüínea, e daí alcança o sistema nervoso central e demais órgãos, exercendo a sua ação patogênica com o mesmo quadro já descrito; 4) infecção por via conjuntival (aerossol ou líquido) - a toxina alcança imediatamente a corrente sangüínea, desenvolvendo o quadro típico.

4. Período de incubação - os sintomas podem surgir entre 2 horas a cerca de 5 dias, em período médio de 12 a 36 horas, após a ingestão de alimento contaminado, dependendo da quantidade de toxina ingerida. É muito raro o aparecimento vários dias após a ingestão do alimento contaminado. Quanto mais toxina ingerida, mais curto o tempo entre a ingestão e aparecimento da doença. Quanto menor o tempo de aparecimento da doença, maior a gravidade e a letalidade da doença.

5. Conduta médica e diagnóstico da doença humana - o botulismo é diagnosticado pelos sintomas e sinais apresentados, pela detecção e tipo da toxina no sangue, fezes ou lavado gástrico do paciente, e pelos testes complementares nos alimentos suspeitos:

A. a anamnese é dirigida buscando verificar os tipos de alimentos ingeridos, tempo de ingestão e aparecimentos da doença, a possível existência de outros casos e fontes comuns de ingestão, além da caracterização dos sinais e sintomas apresentados. O exame neurológico consiste na pesquisa do grau de capacidade muscular devendo ser realizadas provas exploratórias motoras (de cabeça, pálpebras, membros superiores e inferiores, mãos e dedos, deslocamento corporal no leito) e fonatórias, com registro de intensidade e de localização, a cada 2 horas. A realização de eletroneuromiografia (ENMG) em músculos flácidos comprometidos contribui para o diagnóstico demonstrando o bloqueio da acetilcolina em junção neuromuscular, e para diagnóstico diferencial com outras doenças como Miastenia gravis e Síndrome de Guillain-Barré.

B. os exames laboratoriais específicos consistem de investigação da toxina no sangue do paciente, nas fezes e/ou lavado gástrico, cuja coleta deve ser o mais precoce possível e antes da administração do soro (antitoxina) específico. A coleta tardia de amostras do paciente, especialmente de sangue, pode impedir a detecção de toxina no sangue, pois esta vai sendo rapidamente absorvida pelos tecidos. Segundo estudos, após 7 dias do início da doença, a toxina não é mais encontrada, pois foi totalmente absorvida pelos tecidos nervosos.

A pesquisa da toxina botulínica nas fezes (conteúdo intestinal) e de lavado gástrico pode ser um meio auxiliar importante de diagnóstico. Além da determinação da toxina, o diagnóstico pode ser complementado por cultura de *C. botulinum* nos casos de botulismo infantil, por ferimentos e por causa indeterminada. As amostras devem ser transportadas e conservadas sob refrigeração, por tratar-se de toxina termolábil. A coleta de rotina da coprocultura será importante também para diagnóstico diferencial entre algumas doenças transmitidas por alimentos que possam apresentar quadros similares.

O método mais sensível e usado para detectar a toxina é o bioensaio em camundongos. O ensaio pode levar até 4 dias para se chegar ao resultado definitivo.

C. os exames nos alimentos suspeitos são importantes para detecção da toxina, auxiliando no diagnóstico da doença, e para a tomada de providências sanitárias e medidas de prevenção. A família deve ser orientada pelo serviço médico para guardar os alimentos devidamente acondicionados e em geladeira para possibilitarem a investigação epidemiológica e sanitária. As amostras coletadas devem ser transportadas sob refrigeração.

D. os cuidados com os familiares (comunicantes) são extremamente importantes para prevenir ou detectar precocemente o surgimento de mais casos de botulismo. Devem-se identificar aqueles que fizeram ingestão comum dos alimentos, orientá-los quanto ao aparecimento de sinais e sintomas e a procurar urgentemente os cuidados médicos ao primeiro sinal; como ação preventiva, o hospital, em que se encontra internado o paciente, deve examiná-los à procura de manifestações neurológicas, aproveitando os horários das visitas que fazem ao paciente ou marcando consultas prévias. Quando possível, recomenda-se provocar o vômito, lavagem gástrica ou indução da evacuação intestinal aos que partilharam da mesma comida, para expulsão rápida do alimento.

O uso da antitoxina profilática a pessoas que ingeriram o mesmo alimento não é rotineiramente recomendado, devido ao risco de reações de hipersensibilidade. Esta medida deve ser muito criteriosa.

E. o diagnóstico diferencial deve ser feito com as demais intoxicações e infecções de origem alimentar e outras doenças neurológicas a saber:

a. Bacterianas - salmonelas, enterotoxina estafilocócica, enterococcus fecais, que evoluem sem sintomatologia neurológica e com manifestações gastroentéricas muito agudas. Atenção especial deve ser dada à bactéria *Campylobacter* que pode ser responsabilizada por quadros de paralisia flácida simulando a Síndrome de Guillain-Barré. A coprocultura ou hemocultura quando indicada, são de grande valor, nas doenças de origem bacteriana.

b. Vírus - enterovírus e o vírus da poliomielite que são síndromes infecciosas, com paralisias periféricas, sintomatologia e sinais meníngeos e alterações de líquido. Testes virológicos são de valor.

c. Vegetal - devem ser buscadas as intoxicações denominadas micetismo nervoso, micetismo coleriforme, favismo, síndrome de Kwok ou do "restaurante chinês".

d. Animal - mariscos e peixes tropicais, ciguatera poisoning (barracuda), triquinelose.

e. Química - pesticidas clorados, pesticidas organofosforados e outros inseticidas, raticidas, etc..

f. Outros quadros neurológicos - Síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalites, polineurites, acidentes vasculares cerebrais, miastenia gravis, neurastenia, araneísmo, hipopotassemia, intoxicação por atropina ou beladona, intoxicação por álcool/embriagues, envenenamento por curare.

6. Tratamento - o tratamento deverá ser feito em unidade de terapia intensiva (UTI), com dois enfoques importantes: o tratamento específico e o geral, sendo que da sua precocidade dependerá o êxito terapêutico.

A. Tratamento específico - 1) *soroterapia* específica feita com soro antibotulínico (heterólogo) específico para o tipo imunológico ou polivalente (anti-A, B, E e F). A

antitoxina atua contra a toxina circulante e não contra a que se fixou no sistema nervoso; portanto sua eficácia dependerá da precocidade do diagnóstico (ver Manual do Botulismo). Nos casos tardios a antitoxina poderá não ser mais eficaz. 2) *anatoxinoterapia* - alguns autores preconizam o uso de anatoxina botulínica simultaneamente com a antitoxina.

O soro deverá ser solicitado à Central de Vigilância Epidemiológica/Centro de Referência do Botulismo (0800 - 55-5466), que passará todas as informações para essa obtenção, a partir da discussão detalhada do (s) caso (s) e solicitação por escrito. O soro antibotulínico é produzido pelo Instituto Butantã.

B. Tratamento geral - 1) *Medidas para eliminar a toxina do aparelho digestivo*, quando possível, como lavagem do estômago, clisteres, etc.. Observa-se que os doentes que tiveram o quadro inicial com vômitos e diarreias têm melhor prognóstico. 2) *Antibióticos* - indica-se o uso de antibióticos para o tratamento de infecção secundária. Segundo a teoria da toxiinfecção de que há o crescimento do *C. botulinum* no intestino humano e em fermentos profundos, com produção da toxina, estaria também indicado o uso de antibióticos contra o bacilo além do tratamento com o soro específico. No Botulismo infantil, a antibioticoterapia deve ser empregada apenas em infecções secundárias, pois a destruição bacteriana intraluminal pode aumentar a absorção de toxina. Aminoglicosídeos podem potencializar os efeitos da toxina. 3) *Ação no mecanismo fisiopatogênico da doença* - medicamentos usados para neutralizar o bloqueio muscular têm resultados controversos. A administração de indutores da liberação de serotonina tem efeito antitóxico no botulismo, sendo os mais usados a reserpina e a clorpromazina. 4) *Terapêutica de sustentação* – o aspecto mais importante em todas as formas da doença são os cuidados de suporte ao paciente, particularmente respiratórios e nutricionais. Realizar *controles freqüentes do meio interno*. O controle oftalmológico é fundamental para evitar a ocorrência de lesões da conjuntiva ou córnea, e o controle cardiológico, uma vez que a toxina atinge todos os órgãos, podendo haver a parada cárdio-respiratório e óbito (detalhes sobre o tratamento – v. Manual do Botulismo).

7. Complicações - o botulismo é uma doença com alta letalidade que exige a internação em unidades de terapia intensiva, por tempo prolongado, dependendo da gravidade do quadro e da precocidade do atendimento médico em relação ao início dos sintomas. A internação prolongada, a baixa imunidade decorrente da doença, os tratamentos realizados e os procedimentos invasivos deixam o paciente mais suscetível às infecções hospitalares, além das possíveis complicações decorrentes de parada cárdio-respiratória que possa ocorrer. Após a alta hospitalar o doente necessitará de acompanhamento médico e fisioterápico para garantir ou reaprender funções básicas como respirar, andar, falar, escrever, etc..

8. Frequência da doença - A incidência da doença é baixa, com alta letalidade se não tratada adequada e precocemente. São conhecidos casos esporádicos ou em grupos de pessoas, em todos os países do mundo, na maioria das vezes relacionados à ingestão de alimento, preparado ou conservado em condições que permitam a produção da toxina pelo bacilo. Alguns casos de botulismo podem estar subnotificados devido às dificuldades diagnósticas.

9. Conduta epidemiológica - 1) notificação do caso - o médico ao se deparar com quadros neurológicos abruptos, em adultos anteriormente saudáveis, e com história de ingestão de alimentos suspeitos (conservas em latas ou vidros de palmitos, embutidos, ou compotas ou outros alimentos de risco) deve notificar imediatamente a suspeita de Botulismo ao Serviço de Vigilância Epidemiológica Regional, Municipal, ou Central.

Sediado no Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, está o Centro de Referência do Botulismo, e uma Central de Vigilância Epidemiológica - Disque CVE, funcionando 24 horas, e os sete dias da semana, para atender as notificações e orientar tecnicamente os profissionais de saúde com relação à suspeita de botulismo e outras doenças de notificação compulsória. Seus técnicos estão preparados para informar os aspectos técnicos e operacionais relativos à doença. O telefone é 0800-55-5466. 2) **A investigação epidemiológica** parte da notificação do caso e deve ser imediatamente realizada pela equipe de Vigilância Epidemiológica cumprindo-se os seguintes passos: a) levantamento da *história do doente e de sua internação* nos serviços, obtendo-se esses primeiros dados dos médicos que realizaram o atendimento ao doente, bem como, de seus familiares. b) Os *dados importantes* consistem em estabelecer o início preciso da doença, sinais e sintomas, resultados dos exames neurológicos, alimentos consumidos dentro de um período mínimo de 5 dias, relacionando-os por ordem de data de consumo em relação ao início dos sintomas, procurando estabelecer o consumo comum entre o paciente e demais familiares ou outras pessoas, o que todos comeram, o que só o paciente comeu, o quanto foi ingerido de cada alimento, para identificação do alimento suspeito. c) *Acionar imediatamente a Vigilância Sanitária* para coleta na casa dos pacientes ou em restaurantes ou outro estabelecimento (dependendo da história do alimento consumido) dos alimentos ingeridos para a análise laboratorial de detecção da toxina nas sobras encontradas. É muito importante que se consiga recolher os alimentos que foram realmente consumidos pelo paciente, e se não for possível, recolher exemplares da mesma marca que tenha sido ingerida, ainda na casa do paciente ou no estabelecimento suspeito. 3) **Vigilância e acompanhamento do paciente e seus familiares** (quadro clínico do paciente, resultados dos exames laboratoriais realizados, orientações aos familiares ou pessoas próximas que consumiram o alimento para procurarem o serviço médico frente à sinais e sintomas suspeitos), para detecção precoce de novos casos de botulismo. 4) **Preenchimento da Ficha de Investigação de Botulismo do SINAN, e quando surto, preenchimento da Ficha de Surtos de DTA (SINAN e Form. 05/DDTHA CVE), com** envio imediato dos dados aos vários níveis do sistema de informação. 5) **Conduta sanitária** - Quando a Vigilância Sanitária for a primeira a ser acionada pelos médicos ou familiares, ou outros meios, esta deve acionar imediatamente a Vigilância Epidemiológica para a iniciar a investigação epidemiológica, em ações integradas e conjuntas. Dar início à: 1) Coleta de alimentos na casa do paciente ou no estabelecimento suspeito onde foi feita a ingestão do alimento, para encaminhamento ao laboratório de análise. É importante recuperar informações como: a forma como foi preparado, os ingredientes, quem preparou ou se foi comprado no comércio, se industrializado, a marca do produto, onde foi adquirido, data de validade (e todas as demais informações, a partir da descrição detalhada do rótulo, como nome e endereço do fabricante, distribuidor, número de lote, data de fabricação, etc..), quando foi aberto, onde ficava armazenado, etc.. 2) Inspeção sanitária nos locais de fabricação dos alimentos suspeitos para verificação das condições higiênico-sanitárias, controles e técnicas de processamento, origem da matéria-prima, verificação de lotes, datas de fabricação e validade, número de registro no Ministério da Saúde, etc.. recolhendo amostras dos produtos para a análise laboratorial de pH, microbiológica e outras, e tomando as medidas sanitárias perante as infrações já detectadas.

10. Conduta laboratorial – o único laboratório que realiza testes de identificação da toxina botulínica é o Instituto Adolfo Lutz Central, SES-SP, que é a referência para todo o Brasil. Os testes consistem em identificação da: 1) Presença de toxina antitoxina no sangue do paciente e neutralização da toxina em camundongos - teste em ratos, observando-os para sinais de botulismo e morte, até um período de 96 horas (em média, a morte ocorre em 48 horas). 2) Presença de toxina ou *C. botulinum*

nas fezes e lavado gástrico do paciente - cultura 5 a 7 dias. 3) Da toxina nos alimentos suspeitos - teste em ratos, até 96 horas (em média, a morte ocorre em 48 horas).

Procedimentos laboratoriais: Teste de detecção da toxina no soro do paciente, alimentos e lavado gástrico

a) no paciente:

Coleta de Material - colher 15 ml a 20 ml de sangue total ou 10 ml (no mínimo) de soro, antes da introdução do soro antibotulínico, em frasco sem anticoagulante. Encaminhar (em isopor com gelo reciclável ou gelo comum envolvido em saco plástico) para o Laboratório Central do Instituto Adolfo Lutz - setor de triagem da Bromatologia e Química. Poderá ser também encaminhado material de lavado gástrico ou intestinal (em frasco coletor de fezes) para o mesmo local.

b) no alimento:

Se houver, encaminhar as sobras do (s) alimentos suspeito (s). Todo o material, além da identificação específica do produto, deverá ser acompanhado de formulário/receituário contendo dados de identificação do paciente, local de atendimento e endereço completo (incluindo telefone, médico para contato), suspeita diagnóstica, etc..

As amostras de soro são inoculadas diretamente em camundongos. As amostras de alimentos, lavado gástrico e conteúdo intestinal devem ser homogeneizadas em solução de gel-fosfato, mantidas "overnight" em refrigerador. Centrifugação a 2.500 rpm, sob refrigeração. O sobrenadante deve ser separado em 3 porções: uma delas para inoculação direta; outra para a inativação da toxina, por no mínimo, 85 ° C, por 15 minutos, e outra, que sofrerá tratamento por tripsina. A inoculação é de 0,5 ml, via intraperitoneal, em camundongos (2 por amostra inoculada) de, no máximo, 25 g. É diagnóstico presuntivo de botulismo se os animais inoculados com soros e extratos tripsinizados e/ou não apresentarem sintomas e morrerem no espaço de 96 horas (48 horas em média costuma ocorrer a morte), e a porção do extrato tratada termicamente não afetar o camundongo. É diagnóstico de botulismo se o anti-soro tipo específico proteger o camundongo, conforme metodologia descrita em "Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods", APHA, 1992 ou "Bacteriological Analytical Manual", AOAC, 1992.

Informações sobre a cultura de C. botulinum podem ser encontradas nas referências acima citadas.

A manipulação das secreções do paciente e dos restos alimentares, e todo o procedimento de inoculação em ratos requer cuidados e atendimento a requisitos rigorosos de biossegurança. Uma das primeiras condições para o laboratorista realizar o exame é estar devidamente vacinado.

11. Alimentos Associados - Muitos são os alimentos descritos como responsáveis pelo botulismo, tais como embutidos de carnes em geral, ou conservas em lata e vidro de doces, hortaliças, legumes (palmitos, aspargos, cogumelos, alcachofra, pimentões, beringelas, alho, picles, etc.), peixes, frutos do mar, e outros, especialmente acondicionados em embalagens submetidas à vácuo, sem oxigênio, que favorecem o desenvolvimento do microrganismo. Sabe-se que o esporo só é inativado em processo de esterilização industrial em autoclaves a 120 ° C. Sabe-se também que o meio ácido pode inibir o *C. botulinum*. Assim, os alimentos de natureza ácida impedem o

desenvolvimento da toxina. Contudo, alimentos com um pH acima de 4,5, em condições de higiene inadequadas, em anaerobiose, e esterilizados em temperatura abaixo de 120 °C, constituem-se em alimentos de alto risco. As conservas de vegetais tenros (palmitos, alcachofras, pimentões, etc.), que pelas características, não suportariam uma esterilização a 120 °C exigem processos cuidadosos de processamento, como lavagem e desinfecção dos alimentos, acidificação e salmoura adequada, entre outros procedimentos para garantir a segurança do produto.

13. Conduta Educativa - 1) educação sanitária da população em geral, de produtores, manipuladores de alimentos, etc., quanto à higiene, preparo e conservação de alimentos e informações sobre a doença. Não consumir produtos de origem desconhecida ou clandestinos; 2) recomendações específicas de prevenção, para as donas de casa e demais manipuladores de alimentos de que descartem produtos de origem duvidosa ou quando não se tem a certeza de sua segurança. Lembrar que o aquecimento de 5 a 15 minutos após o levantamento das bolhas de fervura, antes de serem consumidos, destrói a toxina, tornando-o seguro.

De antemão, devem ser descartados os vidros embaçados, as latas estufadas, etc. porque estes são sinais de contaminação por outros microorganismos, também nocivos à saúde. Contudo, há conservas sem estas características, com toxina botulínica, pois a mesma, não altera a cor, o sabor ou o aspecto. Por isso, se não há certeza de garantia de qualidade do produto, a prevenção utilizando-se da fervura prévia será a melhor maneira de se evitar o Botulismo.

Bibliografia consultada e para saber mais sobre a doença

1. ANVISA/MS. Resoluções ANVS/MS no. 362 e 363, de 29.07.99 (D. O. U. 02.08.99) e outras. [legislação] Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>
2. AOAC. Bacteriological Analytical Manual, AOAC, 1992.
3. APHA. Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods, APHA, 1992
4. CDC/USA. Botulismo in the United States, 1899-1996 - Handbook for Epidemiologists, Clinicians and Laboratory Workers, Atlanta, 1998.
5. US FDA/CFSAN. *Clostridium botulinum*. BAD BUG BOOK. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/Foodbornellness/FoodbornellnessFoodbornePathogensNaturalToxins/BadBugBook/ucm070000.htm>
6. DDTHA/CVE. Manual de Botulismo - Orientações para Profissionais de Saúde. São Paulo: CVE/SES-SP, 2002. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/hidri_botu.htm
7. DDTHA/CVE. Livreto de Botulismo - Orientações para Pacientes e Familiares. São Paulo: CVE/SES-SP, 2002. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/hidri_botu.htm
8. DDTHA/CVE. Centro de Referência do Botulismo. [on line][acessado em 08/08/11]. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/doc/BOTU09_CRMissao.pdf

Texto organizado pela Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar - DDTHA/CVE-SES/SP, com a colaboração do Instituto Adolfo Lutz e Instituto Emílio Ribas, em 2000. Revisado em agosto de 2011.