



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

LAISE KUHLEN

**ASPECTOS GERAIS DO BOTULISMO ALIMENTAR:
UMA ABORDAGEM TEÓRICA**

ARIQUEMES – RO
2011

Laise Kuhnen

**ASPECTOS GERAIS DO BOTULISMO ALIMENTAR:
UMA ABORDAGEM TEÓRICA**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharelado em Farmácia.

Orientadora: Profa. Ms. Fábiana Maria
Pereira de Sá

Ariquemes – RO

2011

Laise Kuhnen

ASPECTOS GERAIS DO BOTULISMO ALIMENTAR: UMA ABORDAGEM TEÓRICA

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador (a): Profa. Ms. Fábiana Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Profa. Esp. Lilian Cristina Macedo
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Profa. Esp. Cláudia Santos Reis
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 03 de dezembro de 2011

A Deus que me deu forças e iluminou meu caminho.

Aos meus pais pelo o apoio e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que é meu porto seguro e que me iluminou na conclusão deste trabalho.

Aos meus pais pelo apoio, compreensão, amor e carinho que sempre me ofereceram. Obrigado por tudo, amo muito vocês.

Aos meus irmãos que aturaram os meus estresses, eu os amo muito. Obrigado pela paciência.

A minha orientadora, **Profa. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá**, pela paciência e dedicação. O meu muito obrigado.

Aos meus colegas de curso, em especial **Lorena Fiorenzani** e **Mariângela Ribeiro Moraes**, pela amizade e companheirismo durante o decorrer do curso.

A todos os meus amigos que me deram força e me apoiaram durante esses anos de faculdade.

A **Prof^a. Dr^a. Rosicler Balduino Nogueira** que me ajudou na realização do meu projeto.

A todos os professores do curso que com muita dedicação transmitiu seus conhecimentos para a minha formação.

Enfim, a todos que me ajudaram de qualquer maneira, tanto durante o curso quanto na realização do meu trabalho. O meu muito obrigado.

***Podem dizer que eu não tenho tática e não sei jogar,
mas vontade e determinação nunca vai me faltar!***

Ebert Willian Amâncio

RESUMO

O botulismo é uma doença neuromuscular causada pela toxina produzida pelo microorganismo *Clostridium botulinum* e apresenta alta letalidade. Assim, é de suma importância, para os profissionais da área de saúde, conhecer as formas de contágio, sintomas e tratamento para o acompanhamento e orientação de pacientes infectados. Dentre esses profissionais, o farmacêutico se destaca por estar envolvido, também, na produção e controle de qualidade de produtos alimentícios. Assim, o objetivo do trabalho foi discorrer sobre as formas de contaminação, métodos de diagnóstico, opções de tratamento e prevenção do botulismo alimentar. Tratou-se de um trabalho do tipo revisão de literatura. O botulismo é uma doença caracterizada por paralisia muscular flácida e pode ser dividida em diversos tipos, sendo a alimentar a mais importante, devido à maior disseminação. O botulismo alimentar é decorrente do consumo de enlatados e conservas, principalmente caseiras e apresenta incidência baixa no Brasil, mas devido à alta letalidade, é considerada de notificação compulsória. O tratamento está diretamente relacionado à precocidade do diagnóstico, sendo o diagnóstico clínico o mais utilizado para se iniciar o tratamento, o bioensaio é realizado para confirmação da presença da toxina, entretanto o resultado é demorado. A principal forma de prevenção está relacionada a medidas de higienização e armazenamento dos alimentos e conscientização sobre os riscos que esta enfermidade causa. Entretanto, a falta de divulgação sobre a doença dificulta as ações de prevenção pela população.

Palavras-chave: *Clostridium botulinum*, Botulismo alimentar, Toxina botulínica.

ABSTRACT

Botulism is a disease caused by neuroparalytic toxin produced by the microorganism *Clostridium botulinum* and has a high fatality rate. Thus, it is of a fundamental importance for health professionals to know the ways of transmission, symptoms and treatment for the monitoring of infected patients. Among these professionals, pharmacists stand out because they are also involved in the production and quality control of food products. Thus, the objective of this study was to discuss ways of contamination, methods of diagnosis, optional treatment and prevention of foodborne botulism. It was a study of literature review. Botulism is a disease characterized by flaccid muscle paralysis and can be divided into several types, the most important one is food botulism, due to further spreading. Food botulism results from consumption of canned and preserved food, especially homemade ones that present low incidence in Brazil, but due to high mortality, is considered mandatory notification. The treatment is directly related to early diagnosis, and clinical diagnosis is used to start treatment, the bioassay is performed to confirm the presence of the toxin, however the result is time consuming. The main form of prevention is related to measures of hygiene and food storage and awareness about the risks that this disease causes. However, the lack of publicity about the disease hinders prevention efforts by the population.

Keywords: *Clostridium botulinum*, Food botulism, Botulinum toxin.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	-	Morfologia do <i>Clostridium botulinum</i>	18
FIGURA 2	-	Mecanismo de ação da toxina botulínica	20
FIGURA 3	-	Etapa presuntiva do bioensaio em camundongos para soro	23
FIGURA 4	-	Etapa presuntiva de bioensaios em camundongos para amostras clínicas e bromatológicas	23
FIGURA 5	-	Etapa confirmatória em camundongos	24
FIGURA 6	-	Etapa específica do bioensaio em camundongos	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
Aa	Atividade de água
TxB	Toxina botulínica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
SAB	Soro Antibotulínico
CVE	Centro de Referência Epidemiológica
CR BOT	Centro de Referência do Botulismo
DL 50	Dose Letal Mediana
TMC	Teste de Microfixação do Complemento
CFF	Conselho Federal de Farmácia
BPF	Boas práticas de fabricação
POP	Procedimento Operacional Padrão

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA	14
3.1 ETAPA 1 – SELEÇÃO DA TEMÁTICA E LEVANTAMENTO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	14
3.2 ETAPA 2 – ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS NA LITERATURA	14
3.3 ETAPA 3 – MONTAGEM DA REVISÃO.....	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 BOTULISMO: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO	16
4.2 <i>Clostridium botulinum</i>	17
4.2.1 Mecanismo de Patogenicidade	19
4.3 BOTULISMO ALIMENTAR.....	21
4.3.1 Características Clínicas	21
4.4 DIAGNÓSTICO	22
4.4.1 Bioensaio em Camundongos	22
4.5 TRATAMENTO.....	25
4.6 PREVENÇÃO.....	26
4.6.1 Importância do Profissional Farmacêutico no Controle do Botulismo Alimentar	26
4.7 EPIDEMIOLOGIA.....	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

INTRODUÇÃO

O botulismo é uma doença neuromuscular, causada pela bactéria *Clostridium botulinum*, de ocorrência súbita, caracterizada por manifestações neurológicas, sendo potencialmente letal e, por este motivo, é considerada de emergência médica. (EDUARDO; SIKUSAWA, 2002).

De acordo com *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), existem quatro formas de botulismo: botulismo alimentar, botulismo infantil, botulismo por lesão e botulismo indeterminado ou por colonização intestinal, com o local de produção da toxina botulínica diferente para cada uma dessas formas (BARBOZA; SANTOS; SOUZA, 2011). O Ministério da Saúde (2006) considera um quinto tipo de botulismo, classificado como “outras formas”, ligado ao uso da toxina em tratamentos estéticos. Entretanto, todas as formas se caracterizam por manifestações neurológicas.

Em relação ao botulismo alimentar, os alimentos mais comumente envolvidos em surtos são conservas vegetais ou artesanais caseiras como: picles, palmito, carnes suínas, geralmente produzidas de forma clandestina sem qualquer meio de higienização. Raramente ocorre em produtos industrializados (CERESER et al., 2008).

A toxina botulínica produz bloqueio neuromuscular pela inibição da liberação da acetilcolina, resultando em paralisia flácida dos músculos. Esse dano é permanente e a recuperação depende da formação de novas terminações neuromusculares. Além disso, o tratamento é difícil e depende de internamento hospitalar (FIGUEIREDO; DIAS; LUCENA, 2006).

As formas de prevenção é o ponto de maior importância, pois, é a partir desta, que a doença não tem chance de progredir. A prevenção se resume basicamente na higienização de alimentos, durante a preparação, e a conscientização da população sobre o risco desta doença. O controle é realizado através da investigação epidemiológica, da descoberta do foco, do diagnóstico correto, tratamento dos pacientes acometidos e a notificação dos casos que ocorreram (BRASIL, 2006).

Para os profissionais da área da saúde, é de suma importância conhecer as formas de contágio, sintomas e tratamento para o acompanhamento de pacientes

infectados, bem como orientar em relação às formas de prevenção. Neste sentido, o farmacêutico se destaca, porque, além de profissional de saúde, está inserido na indústria de alimentos, no gerenciamento de processos produtivos e controle de qualidade dos produtos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre as formas de contaminação, métodos de diagnóstico, opções de tratamento e prevenção do botulismo alimentar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever os tipos de botulismo;
- ✓ Relacionar o mecanismo de ação da toxina botulínica com os sintomas neurológicos;
- ✓ Identificar as formas de contaminação pelo botulismo alimentar;
- ✓ Apresentar os métodos de diagnóstico, tipos de tratamento e medidas preventivas do botulismo alimentar;
- ✓ Destacar a importância do profissional farmacêutico em ações que envolvem o botulismo alimentar.

3 METODOLOGIA

Este estudo é do tipo de revisão de literatura, no qual foram estabelecidas 3 (três) etapas:

3.1 ETAPA 1 – SELEÇÃO DA TEMÁTICA E LEVANTAMENTO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO

A seleção do tema foi fruto de leitura prévia e interesse despertado durante as disciplinas da área de alimentos no decorrer do curso. O desenho amostral foi realizado através de uma abordagem bibliográfica, desenvolvida com base em material previamente elaborado por outros autores, e a sua busca foi feita utilizando-se as plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e os portais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério da Saúde (MS), além de livros que abordam o assunto. A estratégia de busca inclui artigos, manuais normativos, teses, publicações e documentos oficiais, como portarias e resoluções, e a pesquisa se realizou entre os meses de fevereiro a novembro de 2011.

3.2 ETAPA 2 – ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS NA LITERATURA

Foram utilizados um total de dezesseis artigos completos, um manual normativo, duas teses, uma resolução e cinco documentos oficiais. A análise dos dados encontrados na literatura foi realizada através da seleção do material pertinente, o que é possível através do estabelecimento de palavras-chave para a procura do material, a saber: botulismo, *Clostridium botulinum*, toxina botulínica, botulismo alimentar.

3.3 ETAPA 3 – MONTAGEM DA REVISÃO

Para a estruturação do trabalho selecionou-se material referente aos tipos de botulismo, com ênfase no botulismo alimentar, mecanismo de ação da toxina e sua

relação com os sintomas neurológicos, as formas de contaminação, os métodos diagnósticos, tratamento e as formas de prevenção.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 BOTULISMO: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO

O botulismo é uma doença neurológica, resultante da ação de uma potente toxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que infecta, não somente os seres humanos, mas também animais, aves e peixes (MENEGUCCI; DUTRA; DOBEREINER, 1998).

O termo botulismo é derivado de "*botulus*", que, em latim, significa salsicha e a doença foi descrita pela primeira vez na Alemanha, após um surto ocasionado pela ingestão de um tipo de salsicha caseira. Em 1897, na Bélgica, Emile Pierre Van Ermangem isolou o microorganismo *C. botulinum*, após um surto em que 23 pessoas consumiram um tipo de presunto contaminado, onde foi detectada a toxina botulínica do tipo A. Logo após, no ano de 1904, foi identificada a toxina do tipo B (BRASIL, 2011).

Desde 2001, com a portaria 1.943/MS, essa doença passou a ser de notificação compulsória por apresentar distribuição mundial e acometer pessoas em casos isolados ou surtos, e ainda constituir uma emergência em saúde pública devido a sua gravidade e elevada letalidade (BARBOZA; SANTOS; SOUSA, 2011).

De acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), o botulismo pode ser classificado em quatro categorias epidemiológicas: botulismo alimentar, botulismo infantil, botulismo por lesão e botulismo indeterminado ou por colonização intestinal, sendo este tipo mais raro e com características clínicas semelhantes ao botulismo infantil, entretanto afeta crianças maiores de 1 ano e adultos (BARBOZA; SANTOS; SOUZA, 2011).

O botulismo infantil é causado pela ingestão de esporos da bactéria *C. botulinum* que germinam no trato gastrointestinal de crianças com menos de um ano de idade, sendo considerada uma intoxicação resultante da absorção *in vivo* da toxina botulínica (FERREIRA et al., 1987).

Neste tipo de botulismo, a toxina, ao ser absorvida pela mucosa intestinal, cai na corrente sanguínea e produz seu efeito tóxico. Crianças que são alimentadas somente com leite materno são menos susceptíveis a esta doença, sendo consideradas vulneráveis quando passam a ser alimentadas com leite em pó ou alimentos sólidos, principalmente o mel, devido a alterações na microbiota intestinal

e pH intestinal, o que torna mais fácil o crescimento do *C. botulinum*. O período de incubação pode variar de 12 a 36 horas, dependendo da quantidade de toxina ingerida (ARRIAGADA; WILHELM; DONOSO, 2009).

Os casos de botulismo por lesão ocorrem através da contaminação de feridas do tipo puntiformes, fraturas abertas, lacerações, esmagamento, ferimentos por armas de fogo, abscessos causados pelo uso de drogas ilícitas e incisões cirúrgicas pelo *C. botulinum* (MANGILLI; ANDRADE, 2007). Este tipo de botulismo é causado pela contaminação do ferimento com esporos do *C. botulinum*. Sua principal via de acesso é são as úlceras crônicas, fissuras, esmagamento de membros, ferimentos de áreas profundas. O botulismo por lesão é um dos tipos mais raros. O período de incubação pode alterar de 4 a 21 dias (BRASIL, 2006).

O Ministério da Saúde (2006) considera um quinto tipo de botulismo, classificado como “outras formas”, o qual está associado ao uso terapêutico ou estético da toxina e a manipulação de material contaminado em laboratório (por via inalatória ou contato com a conjuntiva). Entretanto, a abordagem principal deste trabalho é no tipo por intoxicação alimentar.

4.2 *Clostridium botulinum*

A espécie *Clostridium botulinum* pertence ao gênero *Clostridium*, família Clostridiaceae, a ordem Clostridiales, a classe Clostridia, ao filo Firmicutes e ao reino Monera (NCBI TAXONOMY, 2011). É um bacilo gram positivo, (FIGURA 1), anaeróbio, móvel, formador de esporos, amplamente distribuído na natureza, cujo habitat natural é o solo, poeira, lagos e mares, alimentos, mel, órgãos de mamíferos, peixes e crustáceos, podendo ser encontrados em agroprodutos frescos ou industrializados (LAI; WANG; LIN, 2011).

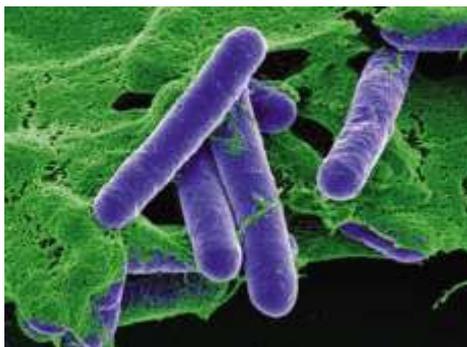


Figura 1 – Morfologia do *Clostridium botulinum*

Fonte: Silva et al. (2009)

Vários grupos (I, II, III e IV) de *C. botulinum* podem ser evidenciados levando em consideração as características fisiológicas, bioquímicas e de cultura. As cepas pertencentes ao grupo I causam botulismo em humanos e são produtoras das toxinas botulínicas classificadas como A, B e F. O grupo II contém cepas que também infectam humanos e produzem toxinas do tipo B, E e F. No grupo III encontram-se microorganismos produtores de toxinas C e D. Já no grupo IV estão microorganismos não associados a doenças e produtores de toxina do tipo G (FAÚLA, 2009).

Alguns fatores externos influenciam para que a bactéria assuma sua forma vegetativa, como a anaerobiose, pH alcalino ou próximo da neutralidade (4,8 a 8,5), atividade de água entre 0,95 a 0,97 e temperatura de 37 °C (GELLI; JAKABI; SOUZA, 2002). Os esporos do *C. botulinum* toleram temperaturas de até 100° C, por isso, para sua destruição completa, os alimentos contaminados devem ser aquecidos a temperaturas de até 120° C por cerca de meia hora (BRASIL, 2006).

A toxina botulínica (Tx_B) é uma das mais potentes toxinas bacterianas conhecidas, estruturalmente se trata de uma proteína, caracterizada por ser uma exotoxina ativa, com ação neurotrópica, conhecida por sua alta letalidade em dose acima 0,12 microgramas (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009). Atualmente são conhecidos oito tipos antigênicos da toxina, classificados como: A, B, C1, C2, D, E, F, G, sendo as do tipo A, B, E e, mais raramente, F responsáveis por surtos de botulismo em humanos (FIGUEIREDO; DIAS; LUCENA, 2006).

Segundo Daminelli (2011), as toxinas tipos A e B são encontradas no solo e em fertilizantes animais, assim, podem estar presentes em produtos de origem

vegetal, como tomate, espinafre e feijão. Já o tipo E ocorre mais em ambientes aquáticos, frutos do mar e sedimentos marinhos.

Estruturalmente, todas as toxinas botulínicas são formadas por duas unidades polipeptídicas denominadas A (cadeia leve) e B (cadeia pesada), cada uma exercendo um papel na ação contra a célula nervosa. Por ser uma proteína, a toxina botulínica pode ser facilmente desnaturada: é inativada em 12 horas quando em suspensão no ar; três horas sob luz solar; 30 minutos em aquecimento a 80°C; poucos minutos a 100°C; 20 minutos em água contendo concentração de 3mg/L de cloro (MANGILLI; ANDRADE, 2007).

4.2.1 Mecanismo de Patogenicidade

A TxB é sintetizada na forma inativa (cadeia única) e é ativada por uma protease para formar uma molécula de cadeia dupla, ligadas por pontes dissulfeto. A cadeia leve (unidade A) é responsável pelo efeito tóxico e a cadeia pesada (unidade B) faz a transferência seletiva da cadeia leve ao citosol da célula nervosa (SANTOS, 2010).

A TxB é absorvida no trato gastrointestinal e atinge as terminações nervosas por via hematogênica, mais especificamente a membrana pré-sináptica da junção neuromuscular, inibindo a liberação da acetilcolina (HARVEY; CHAMPE; FISCHER, 2008). Segundo Mangilli e Andrade (2007), a cadeia A cliva as proteínas que formam o complexo de fusão sináptica, responsáveis pela fusão da vesícula sináptica com a membrana terminal, dessa forma, as vesículas sinápticas, que carregam acetilcolina, são impedidas de realizar a fusão, levando a não liberação desse neurotransmissor na fenda, o que leva a paralisia da fibra muscular. (FIGURA 2).

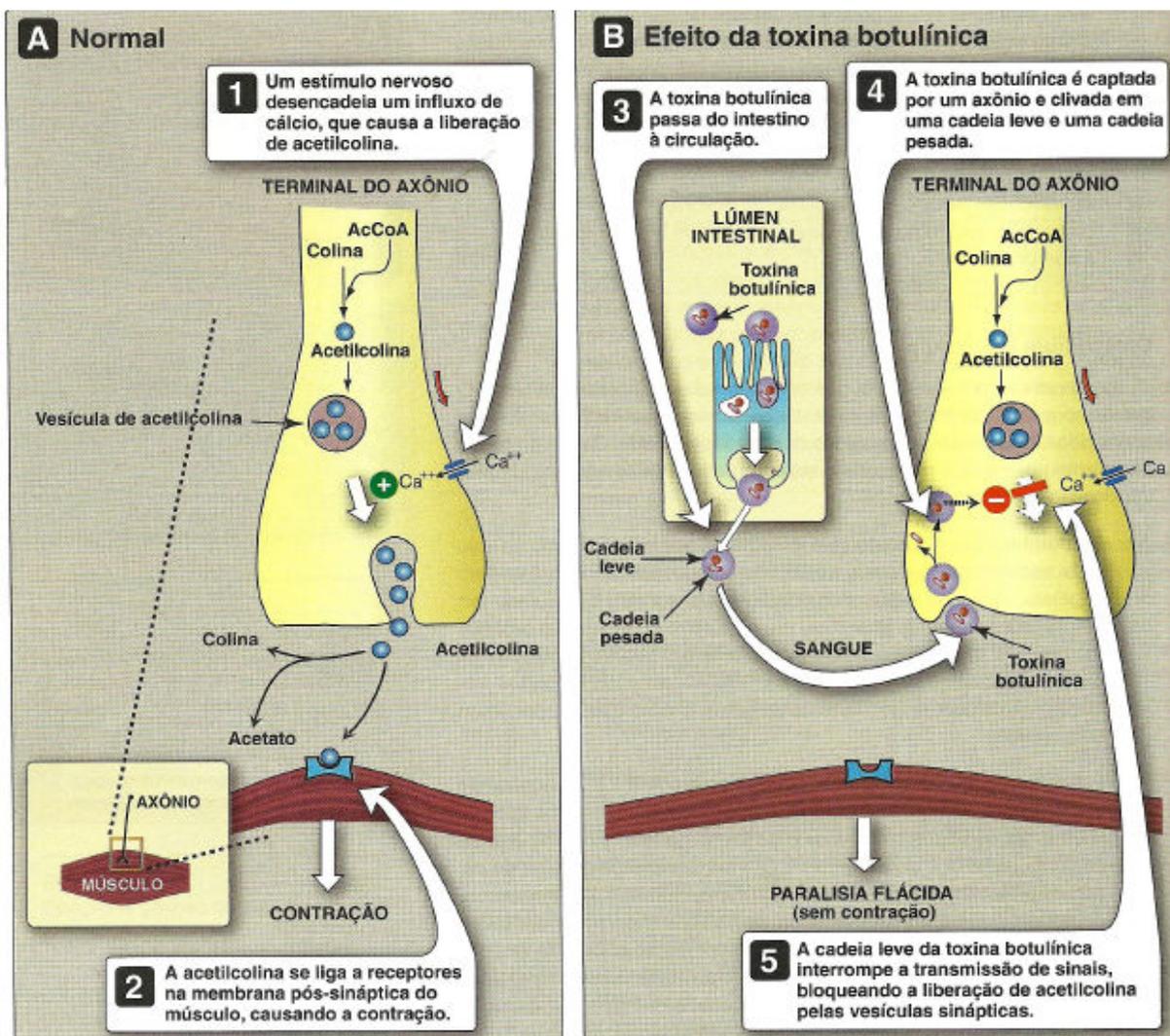


Figura 2 – Mecanismo de ação da toxina botulínica

Fonte: Harvey, Champe e Fischer (2008)

O resultado deste processo é a falha na transmissão de impulsos nas junções das fibras nervosas, resultando em paralisia flácida dos músculos que esses nervos controlam. O dano causado na membrana pré-sináptica pela toxina é permanente e a recuperação depende da formação de novas terminações neuromusculares. É importante ressaltar que a toxina botulínica não atinge o sistema nervoso central (SNC) devido à barreira hematoencefálica, portanto, o paciente permanece consciente (CERESER et al., 2008).

Segundo Harvey, Champe e Fischer (2008), os sorotipos da TxB e do tétano podem ser considerados um grupo homólogo de proteínas com atividade proteolítica em peptídeos das vesículas sinápticas e conseqüente falha na neurotransmissão. Entretanto, diferente da toxina do tétano, que provoca contração constante, as

toxinas botulínicas impendem à contração, levando a um quadro de paralisia muscular flácida.

4.3 BOTULISMO ALIMENTAR

O botulismo alimentar é o tipo mais freqüente de botulismo e decorre do consumo de alimentos contaminados pela TxB, como conservas e enlatados, principalmente conservas caseiras de carne, frutas, vegetais e frutos do mar, processados e armazenados inadequadamente (FERREIRA et al., 1987; SANTOS, 2010).

O período de incubação é variável, cerca de 2 e 36 horas, fator este que depende da quantidade e do tipo de toxina ingerida, podendo levar a óbito em menos de 24 horas (EDUARDO; SIKUSAWA, 2002; BRASIL, 2011). De acordo com Santos (2010), a TxB tipo A apresenta Dose letal 50 (DL) para ratos de 0,1ng/kg, que, segundo estimativa, leva a crer que apenas um grama da toxina seria suficiente para matar cerca de um milhão de pessoas.

4.3.1 Características Clínicas

Os primeiros sinais e sintomas podem ser neurológicos ou gastrointestinais. Os sintomas gastrintestinais são mais comuns, como náuseas, vômitos, diarréia, dores abdominais, podendo anteceder ou coincidir com os sinais e sintomas neurológicos (FIGUEIREDO; DIAS; LUCENA, 2006). Entre os sintomas neurológicos, destaca-se a visão dupla e pupilas dilatadas, dificuldade de engolir e falar, paralisia facial bilateral, dificuldade para sustentar o pescoço (DAMINELLI, 2011).

Com a evolução da doença, a fraqueza muscular se alastra de forma descendente para os músculos do tronco e membros, ocasionando dispnéia, insuficiência respiratória e tetraplágia flácida. A fraqueza muscular acomete com mais intensidade os membros superiores do que os membros inferiores. O botulismo pode progredir de uma ou duas semanas e estabilizar por mais duas a três semanas, antes de iniciar a fase de recuperação. Nas formas mais graves o período de recuperação pode durar de seis meses a um ano (BRASIL, 2006).

4.4 DIAGNÓSTICO

Segundo Mangilli e Andrade (2007), o diagnóstico do botulismo é realizado tendo por base a história epidemiológica, a apresentação clínica e o emprego de testes laboratoriais. Para Brasil (2006), a apresentação clínica inclui a anamnese, exame físico e exames neurológicos. A anamnese busca identificar fatores de risco específicos para botulismo, o início e a progressão dos principais sinais e sintomas neurológicos são os mais importantes. No exame físico são observados sinais de desidratação, distensão abdominal e dispnéia. Nos exames neurológicos avalia-se os níveis de consciência, déficit de força muscular nos membros e comprometimento da musculatura ocular, facial e bulbar, movimentos da língua e da face, reflexos profundos, sensibilidade, comprometimento do sistema nervoso autônomo e preservação da audição.

Segundo Faúla (2009), no diagnóstico laboratorial são analisadas amostras de sangue (soro), vômitos, fezes, conteúdo gástrico e dos alimentos suspeitos. Na coleta das amostras são necessários cuidados na higienização, transporte das amostras e armazenamento. É importante frisar que as amostras devem ser coletadas antes da administração do soro antibotulínico para evitar a neutralização da toxina antes da coleta. Além disso, os exames laboratoriais podem ser realizados por várias técnicas, sendo a mais comum à detecção da toxina botulínica por meio de bioensaios em camundongos.

4.4.1 Bioensaio em Camundongos

A realização de bioensaios em camundongos é dividida em quatro etapas conforme apresentado nas figuras 3, 4, 5 e 6: A primeira etapa (Figura 3) é de caráter presuntivo, onde é identificada a presença da toxina termolábil que causa características semelhantes ao botulismo. Na segunda etapa (Figura 4) tem-se a confirmação da presença da toxina botulínica, mas ainda não se sabe qual o tipo. Na terceira etapa (Figura 5), confirma a presença da toxina e só é realizada se a etapa presuntiva for positiva. A quarta etapa (Figura 6) o tipo de toxina é identificado (BRASIL, 2006).

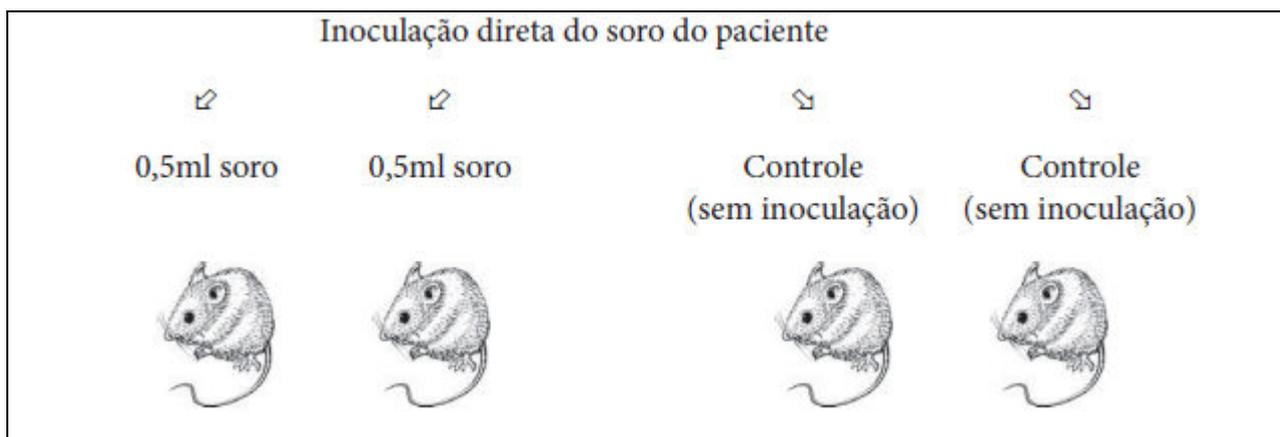


Figura 3 – Etapa presuntiva do bioensaio em camundongos para soro

Fonte: BRASIL (2006)

Nesta etapa, os camundongos devem ser observados a cada trinta minutos, nas primeiras seis horas, e depois a cada quatro horas, até setenta e duas horas. No caso de óbito é constatada à presença da toxina botulínica.

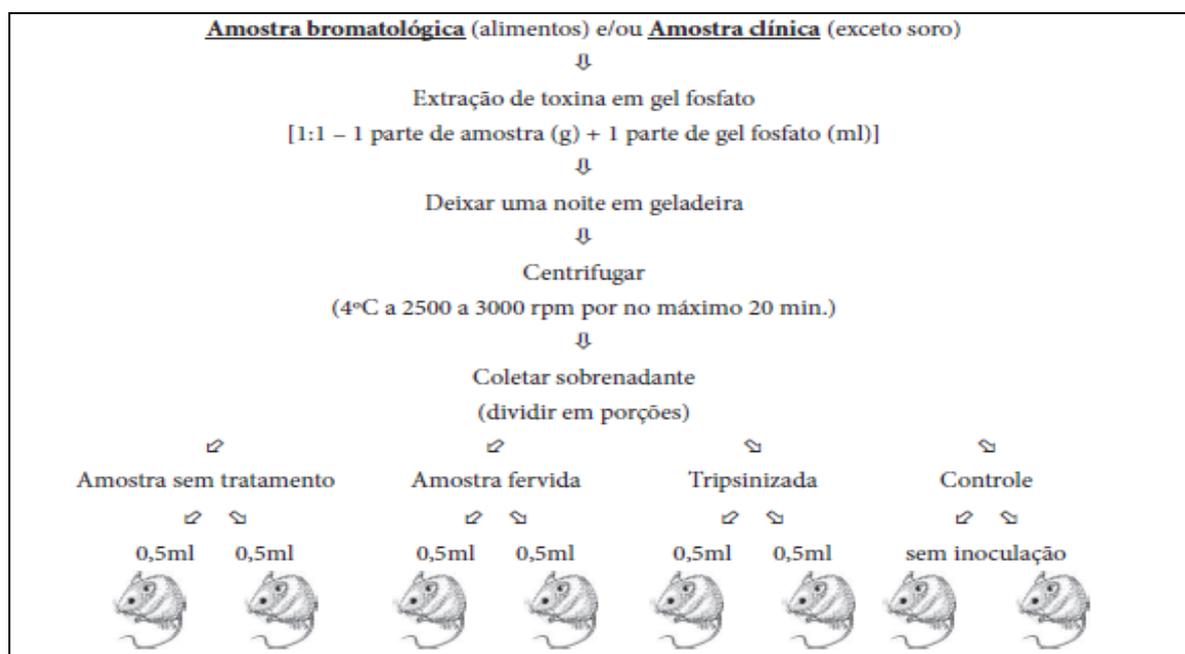


Figura 4 – Etapa presuntiva de bioensaios em camundongos para amostras clínicas e bromatológicas

Fonte: Brasil (2006)

Nesta etapa, os camundongos que morrerem ao receber a porção tripsinizada é confirmado à presença da pré-toxina na amostra. Nos casos dos camundongos

que receberam a amostra fervida se têm a confirmação da toxina termolábil. E os camundongos controle não devem apresentar sintomas e nem ir a óbito.

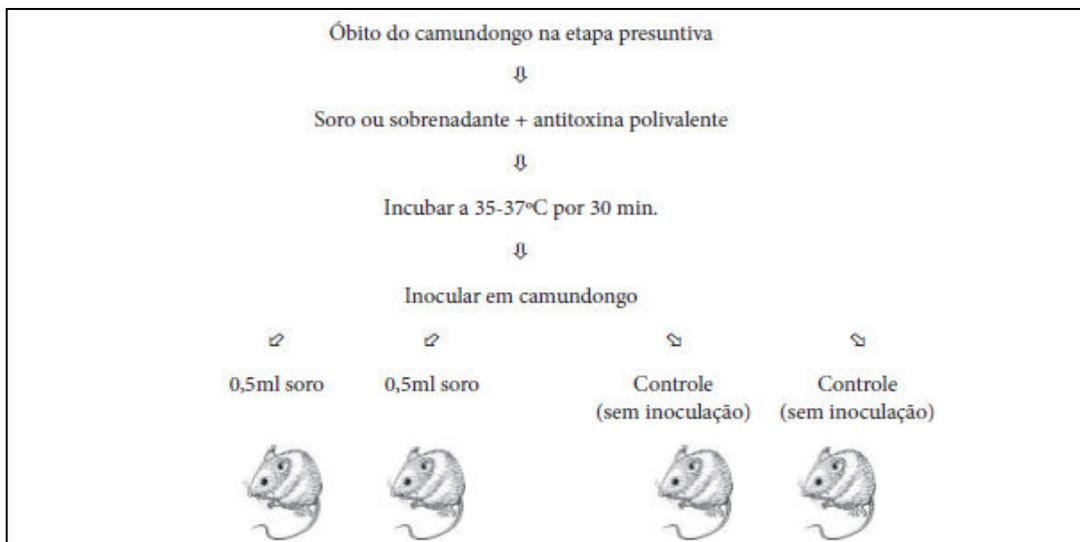


Figura 5 – Etapa confirmatória de bioensaios em camundongos

Fonte: BRASIL (2006)

Esta etapa só deverá ser realizada caso a etapa presuntiva tenha dado positiva. Os sinais dos camundongos devem ser observados: se houver presença de toxina botulínica no soro ou no sobrenadante a mesma é inativada pelo soro polivalente, assim os animais não necessariamente irão falecer. Caso falecerem não deve ser descartada a hipótese da presença da toxina na amostra.

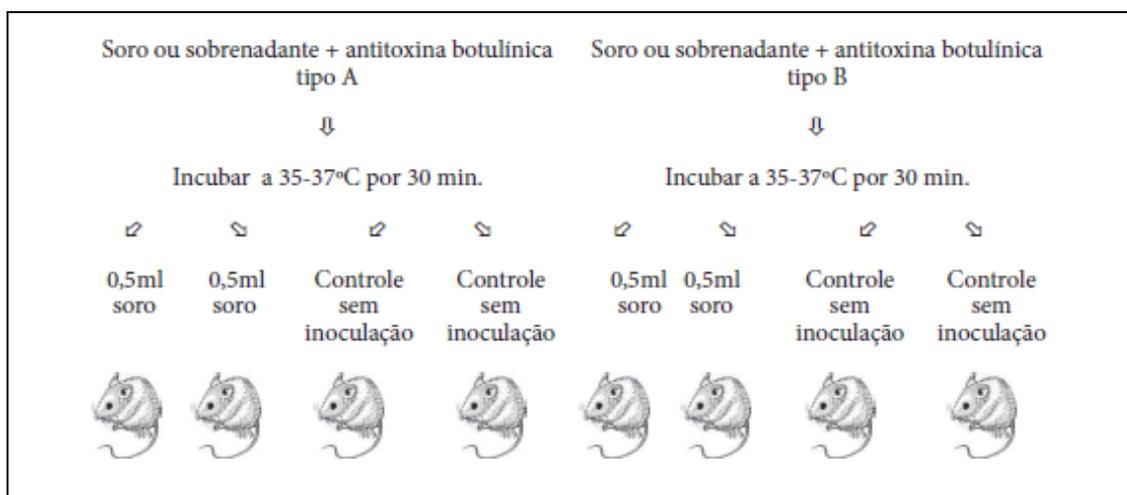


Figura 6 – Etapa específica do bioensaio em camundongos

Fonte: BRASIL (2006)

A Figura 6 descreve a etapa de bioensaio específica em camundongos. Neste caso, a toxina tipo A deverá neutralizar a toxina tipo B, como também a antitoxina tipo B deverá neutralizar a antitoxina tipo A. Se os camundongos receberem a antitoxina tipo A e morrerem, é detectada a presença da toxina tipo B, se sobreviverem à toxina presente na amostra é do tipo A. Se os camundongos receberam a antitoxina tipo B e morrerem, é detectada a presença da toxina tipo A, se sobreviverem é detectada a presença da toxina tipo B.

Embora o bioensaio em camundongos seja o teste mais aceito para tipificar as toxinas botulínicas, vários outros ensaios têm sido testados, devido, principalmente à baixa sensibilidade do bioensaio em camundongos e a fatores éticos de experimentação com animais. Dentre os novos ensaios tem se destacado o Teste de Microfixação do Complemento (TMC), o qual em estudo realizado por Menegucci, Dutra e Döbereiner (1998) se mostrou 100 vezes mais sensível do que o bioensaio em camundongos, quando utilizadas as toxinas C e D, consideradas responsáveis por casos de botulismo em bovinos e ovinos em todo mundo.

4.5 TRATAMENTO

O tratamento do botulismo está diretamente relacionado à precocidade com que é diagnosticada e consiste na administração de antitoxinas, chamada imunização passiva, e medidas intensivas de suporte clínico realizadas em unidade hospitalar que disponha de terapia intensiva. Esta última envolve ações como, ventilação mecânica (monitoramento da função cardiorespiratória), nutrição, enteral e parenteral, e prevenção de úlceras de decúbito (PARRILLI, 2008).

Para Mangilli e Andrade (2007), com a confirmação do diagnóstico clínico, a antitoxina, chamada de soro antibotulínico (SAB) deve ser administrada no intuito de neutralizar a toxina circulante não fixada. A antitoxina consiste em anticorpos heterólogos, obtidos a partir de eqüinos, e que facilmente induzem hipersensibilidade. Além disso, este autor comenta que o uso de agentes laxativos, indução de vômito e lavagem gástrica, no caso da ingestão dos alimentos ter sido recente.

O tratamento com SAB deve ser realizado no máximo em sete dias, caso contrário poderá não fazer mais efeito. Nos casos de botulismo alimentar, o efeito da utilização de antibióticos ainda não está bem estabelecida (BRASIL, 2006).

4.6 PREVENÇÃO

A prevenção do botulismo está relacionada a uma série de ações para se evitar a contaminação pelo microrganismo. Entre eles, a higienização dos alimentos no momento do preparo se destaca, alimentos com pH entre 4,5 e 8,9 e em condições anaeróbicas possuem alta probabilidade de estarem contaminados. É importante também ressaltar que alimentos conservados em temperaturas de congelamento ou refrigeração estão menos propícios à contaminação (CERESER et al., 2008).

Algumas medidas devem ser adotadas para o controle do botulismo alimentar, como orientar a população sobre o preparo, armazenamento e consumo adequado dos alimentos. Alimentos crus, fermentados ou em conservas, principalmente caseiras, devem ser fervidos por aproximadamente 15 minutos antes de consumidos (BRASIL, 2006).

As indústrias alimentícias podem utilizar aditivos para evitar o crescimento do *C. botulinum*, como o nitrito, o qual apresenta eficácia dependente de outros fatores, como pH, temperatura e atividade de água (Aa), ácido sórbico e ácido ascórbico. O ácido sórbico elimina a produção da toxina botulínica em produtos cárneos e sua eficácia aumenta à medida que o pH diminui, já o ácido ascórbico permite a redução do uso de nitrito, já que o mesmo, quando consumido em maiores quantidade, pode ser cancerígeno. É de extrema importância notificar a vigilância epidemiológica o local dos casos suspeitos de botulismo alimentar (CERCHIARO, 2008).

4.6.1 Importância do Profissional Farmacêutico no Controle do Botulismo Alimentar

Com o aumento na produção de alimentos as indústrias alimentícias estão dando uma maior importância aos profissionais farmacêuticos especialistas nessa área, pois os mesmos são os únicos que conhecem as interações entre alimentos e medicamentos e o mecanismo de absorção pelo organismo e todo o seu metabolismo. O profissional farmacêutico em alimentos visa fornecer alimentos mais baratos, com qualidade, e ainda que tenha propriedades terapêuticas e preventivas. O maior desafio desses profissionais é manter as propriedades encontradas nos alimentos *in natura*, após a industrialização (BRASIL, 2009).

O farmacêutico deve cumprir ou fazer cumprir as boas práticas de fabricação (BPF) dentro da indústria alimentícia evitando assim o risco de contaminação. Também é papel do farmacêutico a garantia de qualidade, sendo o responsável pelas operações de controle e produção através de procedimentos operacionais padrão (POP). Também é de responsabilidade do farmacêutico o controle microbiológico dos alimentos (BRASIL, 2010).

O Conselho Regional de Farmácia (CFF), por meio da Resolução 530/ 2010, que dispõe sobre as atribuições e responsabilidade técnica do Farmacêutico nas indústrias de alimentos, afirma em seu Anexo 1, Art. 2º:

O farmacêutico deve possuir conhecimentos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de alimentos.

§ 1º É competência do farmacêutico, no exercício de atividades que envolvam o processo de fabricação/ produção de alimentos, ainda que não privativa: I. Gerenciar a qualidade na indústria de alimentos: filosofia e elementos essenciais. Aplicar os conceitos gerais de garantia de qualidade, bem como os principais componentes e subsistemas das BPF em alimentos, incluindo pessoal, higiene, auto-inspeção, validação, controle de contaminantes, controle de água, controle de pragas ou doenças, instalações, armazenamento, equipamentos, materiais, transporte, documentação e gerenciamento do APPCC. II. Atribuir às responsabilidades da administração superior, do gerenciamento de produção e do controle de qualidade.

§ 2º As BPF incluem: I. Boas práticas para obtenção de padrões de identidade e qualidade de produtos na área de alimentos, com vistas à proteção da saúde da população. II. Boas práticas na produção e no controle de qualidade, as quais servem como guia das ações a serem tomadas separadamente pelas pessoas responsáveis pela produção e pelo controle da qualidade na implementação dos princípios gerais de garantia da qualidade (CFF, 2010).

Assim, é importante ressaltar a importância do Farmacêutico em ações relacionadas ao botulismo alimentar, pois tem participação nos processos de produção e controle de qualidade dos alimentos. Além disso, é o profissional responsável pelo acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes acometidos com o botulismo e colabora no diagnóstico clínico desta infecção.

4.7 EPIDEMIOLOGIA

A ocorrência de botulismo é baixa, mas se não tratada de maneira rápida e adequada pode ser fatal. Surtos de botulismo são descritos em todos os países e geralmente estão associados a alimentos preparados e conservados inadequadamente. De maneira geral, a incidência de botulismo vem caindo

principalmente devido ao uso do soro antitoxina botulínica (GELLI; JAKABI; SOUZA, 2002).

No Brasil há relatos de botulismo geralmente ocasionados por toxinas do tipo A e B e geralmente estão relacionados ao consumo de conservas de frutas, legumes ou carnes, tanto industrializadas como caseiras (ROWLANDS et al., 2010).

Tabela 1 - Surtos de botulismo alimentar no Brasil de 1982 a 2011.

Ano	UF	Nº Casos	Nº Óbitos	Alimento Relacionado	Referência
1982	RJ	2	0	Patê de Galinha	PARRILLI (2008)
1987	MG	7	0	Carne Suína	FERREIRA et al., (1987)
1997 a 1999	SP	3	0	Palmito em conserva	CERESER (2008)
2005	Taboão da Serra	4	1	Queijo de Soja Tofu	BRASIL (2006)
2006	CE	3	1	Torta de Frango	BARBOZA; SANTOS; SOUSA (2011)
2007	Santos	2	0	Torta de frango e Salgadinhos	BRASIL (2008)
2011	SC	6	0	Mortadela	BRASIL (2011)

A Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo criou, em 1999, o Centro de Referência do Botulismo (CR BOT), que, juntamente com a vigilância epidemiológica das doenças transmitidas por alimentos, tem como objetivo ajudar nos casos de suspeita de botulismo quanto ao diagnóstico e tratamento, disponibilizando assim, com maior facilidade, o tratamento específico para essa doença. (BRASIL, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O botulismo é uma doença neuromuscular causada pela toxina produzida pelo microorganismo *C. botulinum*, é caracterizada por paralisia muscular flácida. Pode ser dividida em diversos tipos, sendo a alimentar a mais importante, devido à maior disseminação.

O botulismo alimentar é decorrente do consumo de enlatados e conservas, principalmente de origem caseira. Apresenta incidência baixa no Brasil, mas devido à alta letalidade, é considerada de notificação compulsória. O tratamento está diretamente relacionado à precocidade do diagnóstico, sendo o diagnóstico clínico o mais utilizado para se iniciar o tratamento, o bioensaio é realizado para confirmação da presença da toxina, entretanto o resultado é demorado.

A principal forma de prevenção está relacionada a medidas de higienização e armazenamento dos alimentos e conscientização da população sobre os riscos que esta doença causa. Neste sentido, o conhecimento do botulismo pelos profissionais de saúde é importante no acompanhamento de pacientes acometidos pela infecção, bem como, na prevenção da mesma. Neste sentido, o Farmacêutico tem papel relevante por estar envolvido, também, no processo produtivo e controle de qualidade de produtos alimentícios.

REFERÊNCIAS

ARRIAGADA S. Daniela; WILHELM B. Jan; DONOSO F. Alejandro; Botulismo infantil. Comunicacon de un caso clínico y revision de la literatura. **Revista chilena de infectologia**. Santiago, v. 26, n. 2, abr 2009. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000200009&lang=pt>. Acesso em: 15 jun. 2011.

BARBOZA, Morgana Maria de Oliveira; SANTOS, Norival Ferreira; SOUSA, Oscarina Viana. Surto familiar de botulismo no estado do Cera: relato de um caso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Cera, v. 44, n. 3, p. 400-402, mai.-jun 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822011000300030&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 20 out. 2011.

BRASIL. Alimento, um desafio para o farmacêutico. **Pharmacia brasileira – setembro a dezembro de 2009**. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/123/035a042_alimentos.pdf> Acesso em: 06 dez. 2011.

BRASIL. Centro de vigilância epidemiológica. Divisão de doenças hídrica e alimentar. São Paulo, 2002. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/dta_manual%20botulismo2002.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2011.

BRASIL. Centro de vigilância epidemiológica. Investigao do surto de botulismo associado a ingestão de sobras de tortas e salgados comerciais. Santos (SP), v. 5, n. 50, fev. 2008. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa50_botulismo.htm>. Acesso em: 06 nov. 2011.

BRASIL. Centro de vigilância epidemiológica. Investigao do surto de botulismo associado a tofu(queijo de soja), no município de São Paulo, SP, v.3, n. 25, jan 2006. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa25_botu.htm>. Acesso em: 06 jun. 2011.

BRASIL. Indústria, 2ª edio. Publicao do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – fevereiro 2010. Disponível em: <www.crfsp.org.br/.../doc.../41-cartilha-da-comissao-de-industria.html> Acesso em: 06 dez. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Botulismo. 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1542 Acesso em: 22 fev. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v44n3/v44n3a30.pdf>. Acesso em: 21 out. 2011.

BRASIL. Ministério da saúde. Manual integrado de vigilância epidemiológica do botulismo. Brasília, 2006. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_botulismo.pdf. Acesso em: 07 mar. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Surto de botulismo em Santa Catarina. Brasília, 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nt_botulismo_em_sc_14_04_11.pdf. Acesso em: 06 nov. 2011.

CERESER, Natacha Deboni et al . Botulismo de origem alimentar. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 38, jan/fev 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010384782008000100049&script=sci_arttext&tlng=%5D. Acesso em: 04 mar. 2011.

CERCHIARO, Kelly Souza dos Santos. **Botulismo Alimentar**. 2008. 74 f. Monografia (Pós- graduação em Lato Sensu em HIPOA) – Universidade Castelo Branco, 2008, São Paulo. Disponível em: <http://www.qualittas.com.br/documentos/Botulismo%20Anlimentar-%20Kelly%20Souza%20dos%20Santos%20Cerchiaro.PDF>. Acesso em: 23 maio 2010.

COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Bornia. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista brasileira de anestesiologia**. Campinas, v. 59, n. 03, mai/jun 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942009000300013&lang=pt. Acesso em: 07 jun. 2011.

CFF. Conselho federal de farmácia. **Resolução nº 530 de fevereiro de 2010**. Dispõe sobre as atribuições e responsabilidade técnica do farmacêutico nas indústrias de alimentos. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/530.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2011.

DAMINELLI, Paolo et al. Two unlinked cases of foodborne botulismo in Italy at the beginning of 2010. **New Microbiologica**. n. 34, p. 287-290, mar, 2011. Disponível em: http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2011/3/287.pdf. Acesso em: 23 nov. 2011.

EDUARDO, Maria Bernadete de Paula; SIKUSAWA, Susana. O botulismo no estado de São Paulo – construindo uma série histórica e documentando os casos, 1979 a 2001. **Revista eletrônica de epidemiologia das doenças transmitidas por alimentos**. São Paulo, v. 02, n. 04, 01/jul/2002. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/revp02_vol2n4.pdf>. Acesso em: 16 out. 2011.

FAÚLA, Leandro Leão. **Botulismo Alimentar**: Uma revisão. 2009. Monografia (Curso de pós- graduação *Lato Sensu* em Higiene e Inspeção de produtos de origem animal) – Universidade Paulista, Belo Horizonte, 2009.

FERREIRA, Marcelo Simão et al. Botulismo: considerações acerca de oito casos ocorridos no triângulo mineiro, Minas Gerais, Brasil. **Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 29, n. 3, mai/jun 1987. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46651987000300004&script=sci_arttext>. Acesso em: 04 nov. 2011.

FIGUEIREDO, Maria Aparecida Araújo; DIAS, Juarez; LUCENA, Rita. Considerações acerca de dois casos de botulismo ocorridos no Estado da Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Salvador, v. 39, n. 03, 289-291, mai/jun 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v39n3/a14v39n3.pdf>>. Acesso em: 16 out. 2011.

GELLI, Dilma Scala; JAKABI Miyoko; SOUZA Aldo. Botulism: laboratory investigation on biological and food samples from cases and outbreaks in Brazil (1982-2001). **Revista do instituto de medicina tropical de São Paulo**. São Paulo, v. 44, n. 6, Nov/Dez 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652002000600005&lang=pt>. Acesso em: 07 jun. 2011.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C.; FISHER, B. D. **Microbiologia Ilustrada**. 2ª edição. Porto Alegre: 2008, 448 p. Artmed.

LAI, Lung-Shiang, WANG, Yi-Mei, LIN, Chin-Hsien. Foodborne botulinum type E intoxication associated with dried bean curd: First case report in Taiwan. **Acta neurológica Taiwanica**. v. 20, n. 2, jun, 2011. Disponível em: <http://www.ant.org.tw/Mag_Files/20-1/9938.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2011.

MANGILLI, Laura Davison; ANDRADE, Claudia Regina Furquim. Botulismo e disfagia. *Pró-Forno Revista de Atualização Científica*. Barueri, v. 19, n. 2, Abr/Jun 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pfono/v19n2/a10v19n2.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2011.

MENEGUCCI, Edna A; DUTRA, Iveraldo S; DOBEREINER, Jurgen. Sensibilidade toxicológica e especificidade do teste de microfixação de complemento na detecção de toxinas botulínicas C e D em meio de cultura e fígados de camundongos. **Pesquisa veterinária Brasileira**. Jaboticabal (SP), v. 18, n. 2, p. 47-52, abr.-jun. 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v18n2/0892.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2011.

NCBI TAXONOMY. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>> Acesso em: 07 dez. 2011.

PARRILLI, Carolina Chizzotti. ***Clostridium botulinum* em alimentos**. 2008.46 f. Monografia (Curso de Medicina Veterinária) Faculdade Metropolitanas Unidas Medicina Veterinária, São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://arquivo.fmu.br/prodisc/medvet/ccp.pdf>>. Acesso em: 05 jun. 2011.

ROWLANDS, Ruth Estela Gravato et al. BOTULISM IN BRAZIL, 2000-2008: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL FINDINGS AND LABORATORIAL DIAGNOSIS. **Revista Instituto de Medicina Tropical São Paulo**. v. 52, n. 4, p. 183-186, jul/ago. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652010000400003&lang=pt>. Acesso em: 07 jun. 2011.

SANTOS, Carlos E. M. Botulismo: revisão dos aspectos toxicológicos e perspectivas terapêuticas. (Parte I). **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**. v. 3, n. 2, p. 21-24, mar/jun, 2010. Disponível em: <<http://www.intertox.com.br/documentos/v3n2/rev-v03-n02-03.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2011.

SILVA, Kássia Andrade et al. Pediatras asseguram que o consumo de mel eleva o risco de botulismo infantil. Publicação Científica do Curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro de Ensino Unificado de Teresina. Jul. 2010. Disponível em: <<http://www.ceut.com.br/observatorio/edicao%2010.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2011.