

BOTULISMO, UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Botulism, a public health problem

Botulismo, un problema de salud pública



Revista
Desafios

Artigo Original
Original Article
Artículo Original

Eloane Daize Gomes Dallastra^{*1}, Mariana Carvalho Barbosa¹, Filipe Miguel Pereira da Silva¹, Juliana Fonseca Moreira da Silva¹

¹Laboratório de Microbiologia Geral e Aplicada, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Tocantins, Brasil.

**Correspondência: Laboratório de Microbiologia Geral e Aplicada, Universidade Federal do Tocantins, Av. NS 15, 109 Norte, Palmas, Tocantins, Brasil. CEP:77.010-090. e-mail: eloanedaize@hotmail.com*

Artigo recebido em 08/03/2018 aprovado em 26/09/2013 publicado em 30/09/2018

RESUMO

Botulismo é uma doença rara, grave, de progressão rápida e potencialmente letal causada pela toxina botulínica, uma das mais potentes neurotoxinas produzida por algumas espécies de bactérias clostridiais, mais frequentemente pela *Clostridium botulinum*, um bacilo Gram-positivo com formato de bastonete, exclusivamente anaeróbico, que pode formar esporos, ubíquo e facilmente isolado de solo, poeiras, legumes e frutos. O termo botulismo inclui o botulismo alimentar, o botulismo por ferimentos, o botulismo infantil e a toxemia intestinal. A principal manifestação clínica do botulismo é a paralisia simétrica descendente flácida aguda num doente em estado de alerta sem febre nem alterações sensoriais, que pode progredir para comprometimento respiratório. O seu tratamento baseia-se essencialmente num diagnóstico precoce, cuidados intensivos e administração atempada de antitoxina botulínica. Este estudo pretende fazer uma revisão do conhecimento atual sobre o botulismo destacando a sua relevância clínica, etiologia, epidemiologia, transmissão, diagnóstico, tratamento e prevenção. Pode ser concluído que o botulismo é um problema de saúde pública que requer cuidados especiais ao nível da prevenção da sua etiologia, especialmente no que se refere à preparação de alimentos.

Palavras-chave: Botulismo; toxina botulínica; *Clostridium botulinum*.

ABSTRACT

Botulism is a rare, serious, rapidly progressive and potentially lethal disease caused by botulinum toxin, one of the most potent neurotoxins produced by some species of clostridia bacteria, most often by Clostridium botulinum, a ubiquitous, rod-shaped Gram-positive bacillus, exclusively anaerobic, which can form spores, and easily isolated from soil, dust, vegetables and fruits. The term botulism includes food botulism, wound botulism, infant botulism, and intestinal toxemia. The main clinical manifestation of botulism is acute flaccid descending symmetric paralysis in a patient on alert status without fever or sensory changes, which may progress to respiratory compromise. Its treatment is based primarily on early diagnosis, intensive care and timely administration of botulinum antitoxin. This study intends to review current knowledge about botulism highlighting its clinical relevance, etiology, epidemiology, transmission, diagnosis, treatment and prevention. It can be concluded that botulism is a public health problem that requires special care in preventing its etiology, especially with regard to food preparation.

Keywords: Botulism; botulinum toxin; *Clostridium botulinum*.

RESUMEN

El botulismo es una enfermedad rara, grave, de progresión rápida y potencialmente letal causada por la toxina botulínica, una de las más potentes neurotoxinas producida por algunas especies de bacterias clostridiales, más frecuentemente por Clostridium botulinum, un bacilo Gram-positivo con forma de bastón, exclusivamente anaeróbico, que puede formar esporas, ubicuos y fácilmente aislados de suelo, polvos, legumbres y frutos. El término botulismo incluye el botulismo alimentario, el botulismo por heridas, el botulismo infantil y la toxemia intestinal. La principal manifestación clínica del botulismo es la parálisis simétrica descendente flácida aguda en

un paciente en estado de alerta sin fiebre ni alteraciones sensoriales, que puede progresar hacia un compromiso respiratorio. Su tratamiento se basa esencialmente en un diagnóstico precoz, cuidados intensivos y administración temprana de antitoxina botulínica. Este estudio pretende hacer una revisión del conocimiento actual sobre el botulismo destacando su relevancia clínica, etiología, epidemiología, transmisión, diagnóstico, tratamiento y prevención. Se puede concluir que el botulismo es un problema de salud pública que requiere cuidados especiales en la prevención de su etiología, especialmente en lo que se refiere a la preparación de alimentos.

Descriptores: Botulismo; toxina botulínica; *Clostridium botulinum*.

INTRODUÇÃO

Botulismo é uma doença rara, grave, de progressão rápida e potencialmente letal causada pela toxina botulínica (CARRILLO-MARQUEZ, 2016), uma das mais potentes neurotoxinas produzida por algumas espécies de bactérias clostridiais, mais frequentemente pela *Clostridium botulinum* (WILLIAMSON et al., 2017). É caracterizado por causar paralisia simétrica de nervos cranianos, frequentemente seguida por paralisia flácida, simétrica, descendente dos músculos involuntários, podendo resultar em comprometimento respiratório e morte (CARRILLO-MARQUEZ, 2016). O botulismo pode ser causado por ingestão da toxina botulínica pré-formada (botulismo alimentar), colonização de feridas por *C. botulinum* (botulismo por ferimentos) ou colonização do trato gastrointestinal de crianças (botulismo infantil) ou de adultos (toxemia intestinal) (PARAMESWARAN et al., 2017). O seu tratamento baseia-se essencialmente num diagnóstico precoce, cuidados intensivos e administração de antitoxina botulínica (SCHUSSLER et al., 2017).

Este estudo pretende fazer uma revisão do conhecimento atual sobre o botulismo destacando a sua relevância clínica, etiologia, epidemiologia, transmissão, diagnóstico, tratamento e prevenção.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal manifestação clínica do botulismo é a paralisia simétrica descendente flácida aguda sem febre e sem alterações sensoriais (RAO et al., 2017), que pode progredir para comprometimento

respiratório (CARRILLO-MARQUEZ, 2016). A paralisia manifesta-se por fraqueza dos músculos faciais e da fala, e déficits de deglutição. As manifestações clínicas também podem incluir disfagia, paralisia facial, ptose, disartria, diplopia e diminuição dos reflexos de vômito induzido e da córnea (CARRILLO-MARQUEZ, 2016; SLIFKA et al., 2017).

Todas as formas de botulismo apresentam-se essencialmente com características de síndrome neurológica (CARRILLO-MARQUEZ, 2016). Sintomas gastrointestinais como náusea, vômito e diarreia podem estar presentes em botulismo alimentar. A prisão de ventre geralmente precede a paralisia, mas muitas vezes é negligenciada, e às vezes é considerada apenas alguns dias depois, quando os médicos são incapazes de obter amostras de fezes (RAO et al., 2017).

Queixas visuais e dificuldade na deglutição são sinais comuns (MARTIN et al., 2017). Disfunções autonômicas como diminuição de lacrimejamento e de salivação passam despercebidas e são normalmente mal interpretadas como desidratação. A pressão arterial e o ritmo cardíaco podem flutuar. Diminuição da motilidade intestinal, fraco tonus do esfíncter anal e atonia da bexiga são comuns (CAROD-ARTAL, 2017). Dificuldades respiratórias normalmente estão ausentes inicialmente, mas a sua presença varia dependendo da idade do doente e da rapidez do diagnóstico. Sem tratamento, a parada respiratória e morte podem ocorrer (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

Particularmente, todos os sistemas sensitivos permanecem intactos (CARRILLO-MARQUEZ, 2016) uma vez que a toxina botulínica não atravessa a barreira hemato-encefálica (GOOD et al., 2015).

A febre está tipicamente ausente (RAO et al., 2017) e quando apresentar poderá ser um indicador de uma infecção bacteriana secundária, ou estar associada a uma infecção de uma ferida, ou à formação de um abscesso em casos de botulismo associado a uma ferida. No entanto, a febre tem sido descrita em botulismo por ferimentos apesar de a ferida não evidenciar infecção (MORENO et al., 2014; CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

Descrito pela primeira vez nos Estados Unidos da América em 1976 (PICKETT et al., 1976), o espectro clínico do botulismo infantil é muito variado e pode variar de leve a súbita, com início insidioso ou fulminante (CARRILLO-MARQUEZ, 2016). No botulismo infantil “clássico”, a fadiga após várias avaliações é patognomônica e deve ser avaliada durante um exame físico completo. Sinais de fadiga incluem paralisia muscular extraocular e diminuição dos reflexos papilares, do vômito induzido, da sucção e da deglutição. Os reflexos dos tendões profundos podem estar normais em avaliações iniciais mas podem diminuir com a progressão da paralisia. Frequentemente notam-se as “pernas de rã”. Os doentes parecem “moles” devido à hipotonia e fraqueza generalizada (CARRILLO-MARQUEZ, 2016). Outros sinais incluem falta de apetite, apnéia obstrutiva por hipotonia de língua, fraco controle da cabeça, choro fraco ou alterado, face sem expressão e ptose (principalmente notada quando as pálpebras têm de contrariar a força da gravidade) (CARRILLO-MARQUEZ, 2016; HALPIN et al., 2017).

ETIOLOGIA

O botulismo é causado pela toxina botulínica produzida pelo *C. botulinum* (PARAMESWARAN et al., 2017), um bacilo Gram-positivo com formato de bastonete, exclusivamente anaeróbico, que pode formar esporos (BADELL et al., 2017), ubíquo e facilmente isolado de solo, poeiras, legumes e frutos (GODART et al., 2014).

A toxina botulínica é considerada a mais potente neurotoxina conhecida e a proteína mais tóxica para humanos (PRZEDPELSKI et al., 2018). A dose letal estimada para humanos, após extrapolação a partir de estudos com primatas, é de 0.09 a 0.15 µg intravenosamente, 0.80 a 0.90 µg por inalação e 70 µg oralmente (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

Sete tipos de toxinas produzidas pelo *C. botulinum* foram descritos entre 1919 e 1970 e designados com as letras de A a G (SOBEL e RAO, 2017; PRZEDPELSKI et al., 2018). A doença e mortes por botulismo em humanos são causadas principalmente pelas neurotoxinas dos tipos A, B, E e F (FLECK-DERDERIAN et al., 2017). Por sua vez, a grande maioria dos casos de botulismo infantil é causada pelas toxinas dos tipos A ou B (DABRITZ et al., 2014). Entretanto, novos tipos de toxinas têm sido descritos incluindo uma toxina híbrida dos tipos A/F totalmente neutralizada pela antitoxina botulínica (BARASH e ARNON, 2014; MASLANKA et al., 2016) e uma toxina identificada e produzida a partir da sequência genética de um isolado de *C. botulinum* (ZHANG et al., 2017). Estas toxinas são grandes polipeptídeos sintetizados como uma cadeia simples com 150 kDa e processados para uma cadeia leve com 50 kDa e uma cadeia pesada com 100 kDa, ligadas por uma ponte dissulfídica (PRZEDPELSKI et al., 2018). As toxinas botulínicas causam paralisia e alterações autonômicas após falha da transmissão neuromuscular ao inibirem a libertação de vesículas contendo acetilcolina nas

fendas sinápticas (HELLMICH et al., 2018). Devido ao seu grande tamanho as toxinas não atravessam a barreira hemato-encefálica (GOOD et al., 2015) nem a barreira placentária (BADELL et al., 2017).

A neurotoxina é sensível à temperatura e pode ser destruída quando exposta a 80°C durante 30 minutos ou a 100°C durante 5 minutos. A toxina é produzida durante o crescimento do *C. botulinum* que ocorre entre 3°C a 48°C e a pH variando entre 4.8 a 8.5, sendo libertada durante a lise bacteriana. A toxina é instável a pH superiores a 7. Se a bactéria se encontra em alimentos ácidos, um processamento inadequado pode permitir a produção da toxina (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

Sob stress causado por ambientes hostis ao crescimento, o *C. botulinum* forma esporos que resistem aos procedimentos habituais de preparação dos alimentos. Os esporos podem germinar, crescer, produzir neurotoxinas e causar botulismo (CLAUWERS et al., 2017). Apesar dos esporos de *C. botulinum* serem ingeridos e excretados por humanos, normalmente o trato intestinal de um adulto não permite a germinação dos esporos e a produção de toxinas, por outro lado, em crianças a ausência da microbiota de proteção permite a germinação de esporos ingeridos e a produção de toxina na luz intestinal. (PARAMESWARAN et al., 2017). A combinação das condições requeridas para germinação dos esporos raramente é conseguida nos alimentos, apesar de estarem presentes em vegetais enlatados e manuseados inapropriadamente (CARRILLO-MARQUEZ, 2016), e em peixe e marisco em conservaseiro (cru ou fermentado), seco ou embalado a vácuo (MARKLAND et al., 2013), sendo as fontes mais comuns dos surtos de botulismo alimentar (MARKLAND et al., 2013; CARRILLO-MARQUEZ, 2016). Quando o alimento contaminado é ingerido, a toxina pré-formada é absorvida através do trato gastrointestinal para a

corrente sanguínea, e transportada para as junções neuromusculares bloqueando a liberação de neurotransmissores causando a paralisia flácida (SURANA et al., 2017). Os sintomas gastrointestinais, incluindo náusea, vômito e diarreia, podem preceder as manifestações neurológicas típicas. O período de incubação é de 12 a 48 horas após a ingestão do alimento contaminado (CARRILLO-MARQUEZ, 2016), mas já foram descritos períodos de incubação de 2 horas a 12 dias (CHATHAM-STEPHENS et al., 2017). As técnicas industriais modernas de enlatamento e os recursos educacionais têm permitido o enlatamento de alimentos caseiros seguros e a morte dos esporos de *C. botulinum* (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

O botulismo é uma doença rara que ocorre naturalmente em todo o mundo (DABRITZ et al., 2014; GODART et al., 2014; HERNÁNDEZ-DE MEZERVILLE et al., 2014; MORENO et al., 2014; VIRAY et al., 2014; DONG et al., 2017; RAFIE et al., 2017; RAMACHANDRAN et al., 2017; HELLMICH et al., 2018). Aproximadamente 110 casos são reportados por ano nos Estados Unidos da América (CARRILLO-MARQUEZ, 2016), a incidência de botulismo é inferior a 10 casos por ano na Alemanha e na União Europeia foram descritos aproximadamente 113 casos por ano entre 2008 e 2012 (HELLMICH et al., 2018).

No Brasil, entre 1999 e 2011 foram registrados 173 casos suspeitos, dos quais 68 (40%) foram confirmados e desses 66 foram de origem alimentar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). No Brasil 83 casos confirmados durante o período de 1999 a 2014. Neste período, a região Norte não apresentou nenhum caso confirmado de botulismo alimentar, a região Centro-Oeste apresentou 12 casos, na região Sul foram confirmados 14 casos, a região

Nordeste obteve 20 casos confirmados e a região Sudeste teve a maior quantidade de casos confirmados de botulismo alimentar com 37. Os alimentos mais envolvidos foram mortadela, carne de lata, salsicha, torta de frango e palmito (VILMAR et al., 2017). O primeiro caso de botulismo notificado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil ocorreu em 2002. No entanto, o primeiro relato de um surto epidêmico de botulismo no país aconteceu em 1958 no Estado do Rio Grande do Sul onde nove pessoas morreram após consumir conserva de peixe caseiro (BARBOZA et al., 2011).

DIAGNÓSTICO

Alguns sintomas são importantes para estabelecer um diagnóstico clínico de botulismo como, por exemplo: o tempo e a progressão dos sintomas neurológicos, a dieta recente e os hábitos intestinais suspeitos. O diagnóstico é confirmado pela detecção do microrganismo ou da toxina botulínica nas fezes dos pacientes, soro, exsudatos da ferida, espécimes de tecido, ou no alimento suspeito (CARRILLO-MARQUEZ, 2016; HELLMICH et al., 2018). A obtenção do histórico alimentar pode ser um desafio nos casos de botulismo alimentar uma vez que as entrevistas são frequentemente conduzidas dias ou semanas após o alimento contaminado ser consumido, mas são fundamentais para identificar surtos epidêmicos (HARVEY et al., 2017). Um exame físico completo poderá revelar manifestações típicas de paralisia flácida aguda simétrica progressiva (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

O botulismo é frequentemente confundido com a Síndrome de Guillain-Barré e a Miastenia grave, uma vez que estas doenças também manifestam paralisia flácida. Por vezes, um diagnóstico errado pode ser devido a um exame neurológico incompleto, pelo fato de o doente apresenta

um quadro respiratório muito grave requerendo uma atenção urgente por parte do clínico (SOBEL e RAO, 2017).

C. botulinum não faz parte da flora normal de crianças ou adultos, assim a sua presença em culturas de indivíduos sintomáticos deverá ser considerado diagnóstico de botulismo (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

A toxina botulínica é detectada nas amostras de soro ou de fezes em 40 a 44% dos casos nos primeiros 3 dias após a sua ingestão, e ocorre uma queda para 15 a 23% dos casos após esses 3 dias (HELLMICH et al., 2018). Nos casos de botulismo alimentar, os ensaios de toxinas no soro podem permanecer positivos até 16 dias. Nas culturas de fezes *C. botulinum* cresce em aproximadamente 70% dos casos (CARRILLO-MARQUEZ, 2016). Apesar de o microrganismo ser frequentemente isolado nas fases iniciais da doença, este poderá persistir nas fezes até cinco meses em doentes com botulismo infantil. Nestes casos a toxina pode ser detectada nas amostras de soro mas somente no início da doença e antes da administração de antitoxina (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

No Brasil o diagnóstico laboratorial é baseado na análise de amostras clínicas e bromatológicas para casos de botulismo alimentar e os exames podem ser realizados por várias técnicas, sendo a mais comum a detecção da toxina botulínica por meio de bioensaio em camundongos. Em casos de botulismo por ferimentos e toxemia intestinal, realiza-se também o isolamento do *C. botulinum* por meio de cultura das amostras. Esses exames são feitos em laboratório de referência nacional e a seleção de amostras de interesse, importantes para o diagnóstico laboratorial, varia de acordo com a forma de botulismo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

TRATAMENTO

O sucesso do tratamento do botulismo está diretamente relacionado com a precocidade com que é iniciado e as condições do local onde será realizado, devendo ser conduzido em unidade hospitalar que disponha de terapia intensiva (CARRILLO-MARQUEZ, 2016; SCHUSSLER et al., 2017).

A neurotoxina botulínica liga-se irreversivelmente o que faz com que a administração de antitoxinas não reverta a paralisia. Além disso, a recuperação neurológica não ocorre até à regeneração dos nervos motores, o que pode demorar de semanas a meses. Por isso, os cuidados intensivos, em especial com suporte respiratório e nutricional, são essenciais (CARRILLO-MARQUEZ, 2016; SOBEL e RAO, 2017).

Os únicos tratamentos aprovados e específicos contra o botulismo não infantil são a heptavalente antitoxina tipo A a G e a trivalente antitoxina A, B e E de origem equina (CARRILLO-MARQUEZ, 2016; SOBEL e RAO, 2017; HELLMICH et al., 2018). Estas antitoxinas neutralizam as moléculas de neurotoxina em circulação que ainda não se ligaram às terminações nervosas (CARRILLO-MARQUEZ, 2016; HELLMICH et al., 2018). De acordo com o recomendado, a antitoxina só deve ser administrada nas 24 horas após a ingestão da toxina. No entanto, uma análise retrospectiva de 132 doentes tratados entre 1973 e 1980 revelou que os doentes que receberam antitoxina após 24 horas do início dos sintomas passaram menos dias no hospital, menos dias de ventilação e menos dias para alcançar uma melhora significativa do que aqueles que não receberam a antitoxina (HELLMICH et al., 2018). Reações de hipersensibilidade à antitoxina ocorrem em cerca de 9% das pessoas tratadas com o soro equino, sendo recomendável um teste cutâneo de sensibilidade antes da sua administração

(CARRILLO-MARQUEZ, 2016; SCHUSSLER et al., 2017).

Os antibióticos não são indicados para o tratamento do botulismo infantil. Os antibióticos devem ser reservados para o tratamento de infecções bacterianas secundárias (pneumonia e infecções do trato urinário) (CARRILLO-MARQUEZ, 2016), o tratamento com antibióticos pode piorar os sintomas do botulismo infantil (PAYNE et al., 2018).

No botulismo por ferimentos, o uso de antibiótico é indicado, após a administração da antitoxina (MORENO et al., 2014). A Penicilina é o fármaco adequado a doses de até 400 mil UI/kg por dia para adulto e de 300 mil UI/kg/dia por até 10 dias (SCHULTE et al., 2017). O Metronidazol tem sido sugerida como uma alternativa, mas a sua eficácia no botulismo ainda não foi demonstrada (CARRILLO-MARQUEZ, 2016; MAZUET et al., 2016).

O papel do tratamento com antimicrobianos no botulismo alimentar ou nas formas de colonização intestinal de adultos ainda não foi estabelecida (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

PREVENÇÃO

De acordo com Carrillo-Marquez, 2016 é essencial lavar meticulosamente as mãos. Medidas de isolamento ou “precauções entéricas” não são necessárias em casos de botulismo alimentar porque os doentes ingerem a toxina pré-formada e não ocorre transmissão de pessoa para pessoa.

No entanto, nos casos de botulismo infantil as fraldas sujas devem ser autoclavadas uma vez que podem ter esporos e neurotoxina botulínica. Estes(a) podem contaminar outras pessoas através de feridas na pele, resultando em casos de botulismo por ferimentos (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

A educação sobre práticas seguras na preparação de alimentos e métodos de conservação de alimentos enlatados caseiros devem ser

promovidas(CARRILLO-MARQUEZ, 2016). Assim como os produtores de alimentos industriais devem assegurar que a formulação dos alimentos, em combinação com as condições de armazenamento, previne a multiplicação do *C. botulinum* durante o tempo de prateleira desses alimentos (CLAUWERS et al., 2017). Para eliminar os esporos do *C. botulinum* os alimentos devem ser mantidos à temperatura de 120°C durante 5 minutos (GODART et al., 2014). A toxina botulínica é termoestável, e a sua desnaturação ocorre à temperatura interna de 85°C durante 10 minutos. Alimentos que aparentam estar estragados ou com embalagens “estufadas” devem ser descartados (CARRILLO-MARQUEZ, 2016).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, fica evidente que o botulismo é um problema de saúde pública. As intoxicações por *C. botulinum* no Brasil são em grande parte causadas por alimentos contaminados e dessa forma, é indispensável que os alimentos sejam preparados, armazenados e consumidos de forma adequada, visando à prevenção desta grave doença.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento desta pesquisa contou com benefícios do Programa Institucional de Produtividade em Pesquisa da UFT (PROPESQ/UFT).

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

BADELL, M.L.; RIMAWI, B.H.; RAO, A.K.; JAMIESON, D.J.; RASMUSSEN, S.; MEANEY-DELMAN, D. Botulism During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review. **Clin. Infect. Dis.** v. 66, suppl. 1, p. S30-S37, 2017.

BARASH, J.R.; ARNON, S.S. A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type

H botulinum toxins. **J. Infect. Dis.** v.209, n. 2, p. 183-191, 2014.

BARBOZA, M.M.; SANTOS, N.F.; SOUSA, O. V. Surto familiar de botulismo no Estado do Ceará: relato de caso. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 44, n. 3, p. 400-402, 2011.

CAROD-ARTAL, F.J. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. **Clin. Auton. Res.** <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0452-4>, 2017.

CARRILLO-MARQUES, M.A. Botulism. **Pediatr. Rev.** v. 37, n. 5, p. 183-192, 2016.

CHATHAM-STEPHENS, K.; FLECK-DERDERIAN, S.; JOHNSON, S.D.; SOBEL, J.; RAO, A.K.; MEANEY-DELMAN, D. Clinical Features of Foodborne and Wound Botulism: A Systematic Review of the Literature. **Clin. Infect. Dis.** v. 66, suppl. 1, p. S11-S16, 2017.

CLAUWERS, C.; LOOD, C.; VAN NOORT, C.W. Canonical germinant receptor is dispensable for spore germination in *Clostridium botulinum* group II strain NCTC 11219. **Sci. Rep.** v. 7, n. 1, p. 15426, 2017.

DABRITZ, H.A.; HILL, K.K.; BARASH, J.R.; TICKNOR, L.O.; HELMA, C.H.; DOVER, N.; PAYNE, J.R.; ARNON, S.S. Molecular epidemiology of infant botulism in California and elsewhere, 1976-2010. **J. Infect. Dis.** v. 210, n. 11, p. 1711-1722, 2014.

DONG, Y.P.; WANG, W.; JIANG, T.; XU, J.; HAN, C.H.; YAN, S.F.; FANNING, S.; LI, Y.; MA, X.C.; ZHANG, D.; ZHAO, Y.; ZENG, B.; LI, F.Q. Molecular and Epidemiological Characterization of Infant Botulism in Beijing, China. **Biomed. Environ. Sci.** v. 30, n. 6, p. 460-464, 2017.

FLECK-DERDERIAN, S.; SHANKAR, M.; RAO, A.K.; CHATHAM-STEPHENS, K.; ADJEI, S.; SOBEL, J.; MELTZER, M.I.; MEANEY-DELMAN, D.; PILLAI, S.K. The Epidemiology of Foodborne Botulism Outbreaks: A Systematic Review. **Clin. Infect. Dis.** v. 66, suppl. 1, p. S73-S81, 2017.

GODART, V.; DAN, B.; MASCART, G.; FIKRI, Y.; DIERICK, K.; LEPAGE, P. Botulism infantile après exposition à du miel. **Arch. Pediatr.** v. 21, n. 6, 2014.

GOOD, R.J.; MESSACAR, K.; STENCE, N.V.; PRESS, C.A.; CARPENTER, T.C. Abnormal Neuroimaging in a Case of Infant Botulism. **Front. Pediatr.** v. 3, a. 108, 2015.

- HALPIN, A.L.; KHOURI, J.M.; PAYNE, J.R.; NAKAO, J.H.; CRONQUIST, A.; KALAS, N.; MOHR, M.; OSBORNE, M.; O'DELL, S.; LUQUEZ, C.; KLONTZ, K.C.; SOBEL, J.; RAO, A.K. Type F Infant Botulism: Investigation of Recent Clusters and Overview of This Exceedingly Rare Disease.**Clin. Infect. Dis.**v. 66, suppl. 1, p. S92-S94, 2017.
- HARVEY, R.R.; COOPER, R.; BENNETT, S.; RICHARDSON, M.; DUKE, D.; STOUGHTON, C.; SMALLIGAN, R.; GAUL, L.; DRENZEK, C.; GRIFFIN, P.M.; GEISSLER, A.; RAO, A.K. Outbreak of Foodborne Botulism in an Immigrant Community: Overcoming Delayed Disease Recognition, Ambiguous Epidemiologic Links, and Cultural Barriers to Identify the Cause.**Clin. Infect. Dis.**v. 66, suppl. 1, p. S82-S84, 2017.
- HELLMICH, D.; WARTENBERG, K.E.; ZIERZ, S.; MUELLER, T.J. Foodborne botulism due to ingestion of home-canned green beans: two case reports.**J. Med. Case Rep.**v. 12, n. 1, p. 1, 2018.
- HERNÁNDEZ-DE MEZERVILLE, M.; ROJAS-SOLANO, M.; GUTIERREZ-MATA, A.; HERNÁNDEZ-CON, L.; ULLOA-GUTIERREZ, R. Infant botulism in Costa Rica: first report from Central America.**J. Infect. Dev. Ctries.**v. 8, n. 1, p. 123-125, 2014.
- MARKLAND, S.M.; FARKAS, D.F.; KNIEL, K.E.; HOOVER, D.G. Pathogenic psychrotolerant sporeformers: an emerging challenge for low-temperature storage of minimally processed foods.**Foodborne Pathog. Dis.**v. 10, n. 5, p. 413-419, 2013.
- MARTIN, S.J.; PENRICE, G.; AMAR, C.; GRANT, K.; GORRIE, G.H. Wound botulism, its neurological manifestations, treatment and outcomes: A case series from the Glasgow outbreak, 2015.**Scott. Med. J.**v. 62, n. 4, p. 136-141, 2017.
- MASLANKA, S.E.; LÚQUEZ, C.; DYKES, J.K.; TEPP, W.H.; PIER, C.L.; PELLETT, S.; RAPHAEL, B.H.; KALB, S.R.; BARR, J.R.; RAO, A.; JOHNSON, E.A. A Novel Botulinum Neurotoxin, Previously Reported as Serotype H, Has a Hybrid-Like Structure With Regions of Similarity to the Structures of Serotypes A and F and Is Neutralized With Serotype A Antitoxin.**J. Infect. Dis.**v. 213, n. 3, p. 379-385, 2016.
- MAZUET, C.; YOON, E.J.; BOYER, S.; PIGNIER, S.; BLANC, T.; DOEHRING, I.; MEZIANE-CHERIF, D.; DUMANT-FOREST, C.; SAUTEREAU, J.; LEGEAY, C.; BOUVET, P.; BOUCHIER, C.; QUIJANO-ROY, S.; PESTEL-CARON, M.; COURVALIN, P.; POPOFF, M.R. A penicillin- and metronidazole-resistant *Clostridium botulinum* strain responsible for an infant botulism case.**Clin. Microbiol. Infect.**v.22, n. 7, p. 644.e7-644.e12, 2016.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual Integrado de Vigilância Epidemiológica do Botulismo. 1ª ed., Brasília, Editora MS; 2006.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação Epidemiológica do Botulismo – Brasil. Apresentação PowerPoint disponível em <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/botulismo/11181-situacao-epidemiologica-dados>, 2014 (Acesso em 07/02/2018).
- MORENO, E.; PANNOCCHIA, C.; CARRICONDO, C. Botulismo por herida traumática.**Arch. Argent. Pediatr.**n. 112, n. 2, p. e50-e52, 2014.
- PARAMESWARAN, L.; RAO, A.; CHASTAIN, K.; ACKELSBURG, J.; ADAMS, E.; JACKSON, B.; VOIGT, L.P.; CHEN, X.; BOULAD, F.; TAUR, Y. A Case of Adult Intestinal Toxemia Botulism During Prolonged Hospitalization in an Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipient.**Clin. Infect. Dis.**n. 66, suppl. 1, p. S99-S102, 2017.
- PAYNE, J.R.; KHOURI, J.M.; JEWELL, N.P.; ARNON, S.S. Efficacy of Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism: The First 12 Years Post Licensure.**J. Pediatr.**n. 193, p. 172-177, 2018.
- PICKETT, J.; BERG, B.; CHAPLIN, E.; BRUNSTETTER-SHAFER, M.A. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study.**N. Engl. J. Med.**n. 295, n. 14, p. 770-772, 1976.
- PRZEDPELSKI, A.; TEPP, W.H.; ZUVERINK, M.; JOHNSON, E.A.; PELLET, S.; BARBIERI, J.T. Enhancing toxin-based vaccines against botulism.**Vaccine**<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.064>, 2018.
- RAFIE, S.; SALMANZADEH, S.; MEHRAMIRI, A.; NEJATI, A. Botulism Outbreak in a Family after Ingestion of Locally Produced Cheese. **Iran. J. Med. Sci.**v. 42, n. 2, p. 201-204, 2017.
- RAMACHANDRAN, P.; CHAN, E.; POON, M.; TU, H.T.H.; DAVIS, J.M.; EISEN, D.; MARRIOTT, M. Adult food borne botulism in Australia: The only 2 cases from the last 15 years. **J. Clin. Neurosci.**v. 41, p. 86-87, 2017.
- RAO, A.K.; LIN, N.H.; JACKSON, K.A.; MODY, R.K.; GRIFFIN, P.M. Clinical Characteristics and

Ancillary Test Results Among Patients With Botulism-United States, 2002-2015.**Clin. Infect. Dis.**v. 66, suppl. 1, p. S4-S10, 2017.

SCHULTE, M.; HAMSEN, U.; SCHILDHAUER, T.A.; RAMCZYKOWSKI, T. Effective and rapid treatment of wound botulism, a case report.**BMC Surg.**v. 17, n. 1, p. 103, 2017.

SCHUSSLER, E.; SOBEL, J.; HSU, J.; YU, P.; MEANEY-DELMAN, D.; GRAMMER, L.C. 3rd; NOWAK-WEGRZYN, A. Workgroup Report by the Joint Task Force Involving American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); Food Allergy, Anaphylaxis, Dermatology and Drug Allergy (FADDA) (Adverse Reactions to Foods Committee and Adverse Reactions to Drugs, Biologicals, and Latex Committee); and the Centers for Disease Control and Prevention Botulism Clinical Treatment Guidelines Workgroup-Allergic Reactions to Botulinum Antitoxin: A Systematic Review.**Clin. Infect. Dis.**v. 66, suppl. 1, p. S65-S72, 2017.

SLIFKA, K.J.; HARRIS, J.A.; NGUYEN, V.; LUQUEZ, C.; TIWARI, T.; RAO, A.K. A Case of Localized, Unilateral (Cephalic) Wound Botulism.**Clin. Infect. Dis.**v. 66, suppl. 1, p. S95-S98, 2017.

SOBEL, J.; RAO, A.K. Making the Best of the Evidence: Toward National Clinical Guidelines for Botulism.**Clin. Infect. Dis.**v. 66, suppl. 1, p. S1-S3, 2017.

SURANA, S.; TOSOLINI, A.P.; MEYER, I.F.G.; FELLOWS, A.D.; NOVOSELOV, S.S.; SCHIAVO,

G. The travel of tetanus and botulinum neurotoxins.**Toxicon**<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.10.008>, 2017.

VILMAR, G.; SOUTO, K.; BARBOSA, V.C.; COELHO, K.O. Botulismo no Brasil: Ocorrência e distribuição nos últimos dez anos.**XI SEZUS Semana Acadêmica do Curso de Zootecnia 22 a 25 de Agosto**, 2017.

VIRAY, M.A.; WAMALA, J.; FAGAN, R.; LUQUEZ, C.; MASLANKA, S.; DOWNING, R.; BIGGERSTAFF, M.; MALIMBO, M.; KIRENGA, J.B.; NAKIBUUKA, J.; DDUMBA, E.; MBABAZI, W.; SWERDLOW, D.L. Outbreak of type A foodborne botulism at a boarding school, Uganda, 2008.**Epidemiol. Infect.**v. 142, n. 11, p. 2297-2301, 2014.

WILLIAMSON, C.H.D.; VAZQUEZ, A.J.; HILL, K.; SMITH, T.J.; NOTTINGHAM, R.; STONE, N.E.; SOBEK, C.J.; COCKING, J.H.; FERNÁNDEZ, R.A.; CABALLERO, P.A.; LEISER, O.P.; KEIM, P.; SAHL, J.W. Differentiating Botulinum Neurotoxin-Producing Clostridia with a Simple, Multiplex PCR Assay.**Appl. Environ. Microbiol.**v. 83, n. 18, p. e00806-17, 2017.

ZHANG, S.; MASUYER, G.; ZHANG, J.; SHEN, Y.; LUNDIN, D.; HENRIKSSON, L.; MIYASHITA, S.I.; MARTÍNEZ-CARRANZA, M.; DONG, M.; STENMARK, P. Identification and characterization of a novel botulinum neurotoxin.**Nat. Commun.**v.8, p. 14130, 2017.