

Para: Serviços de Saúde do Serviço Regional de Saúde

Assunto: Procedimento para acesso à Reserva Estratégica Nacional de Antitoxina Botulínica

Fonte: Direção Regional da Saúde

Contacto na DRS: sres-drs@azores.gov.pt

Class.:C/C. C/F.

Considerando que o botulismo humano pode ocorrer de forma natural após a ingestão de alimentos que contenham a toxina botulínica (botulismo alimentar), devido à ingestão de esporos que germinando no intestino libertam toxina (botulismo infantil e botulismo intestinal no adulto), ou pela libertação da toxina em feridas infetadas por bactérias que a produzem;

Considerando que outras formas de botulismo podem ocorrer como efeitos adversos aquando de administração médica ou cosmética de toxina botulínica (botulismo iatrogénico) ou por inalação de toxina: acidentalmente em laboratórios ou deliberadamente em casos de bioterrorismo;

Considerando que a apresentação clínica varia em função da origem da doença, sendo as formas mais frequentes o botulismo alimentar, botulismo infantil e botulismo de origem em feridas, que as formas iatrogénica e intestinal são mais raras e que não se verifica a transmissão pessoa-a-pessoa.¹ (Ver Informação complementar I-IV do ANEXO II.)^{1,2,3;}

¹ [World Health Organization \(WHO\). Botulism: Set, 2023](#)

² [European Centre for Disease Prevention and Control \(ECDC\). Botulism](#)

³ [UpToDate. Botulism: Apr, 2023](#)



Considerando que, entre 2020 e 2024, Portugal registou casos esporádicos ou pequenos *clusters* de botulismo (≤ 5 casos por ano) e que, apesar de se tratar de uma doença parálitica grave, nenhum dos casos descritos apresentou um desfecho letal, tendo, contudo, evidenciado uma ampla variabilidade no intervalo entre o início dos sintomas e a data do diagnóstico (3 a 24 dias), o que ressalta a importância de uma elevada suspeição clínica para a realização do diagnóstico;

Assim, na sequência da publicação da Norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) n.º 002/2025, de 31 de janeiro de 2025, atualizada a 1 de julho de 2025, nos termos do artigo 15º do Anexo I do Decreto Regulamentar Regional n.º 3/2025/A, de 9 de janeiro e na sequência do despacho de Sua Excelência, a Secretária Regional da Saúde e Segurança Social, datado de 15 de abril de 2026, determina-se o seguinte, relativamente aos procedimentos a adotar para ativação da Reserva Estratégica Nacional (REN) de Antitoxina Botulínica:

A. Procedimentos Gerais

1. Casos suspeitos ou confirmados de botulismo são Doenças de Notificação Obrigatória. (DNO)⁴
2. Deverão ser colhidas amostras biológicas imediatamente após a suspeita.
3. Todas as amostras biológicas devem ser mantidas refrigeradas após colheita, e nunca devem ser congeladas.
4. Assim que possível as amostras devem ser enviadas para o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. (INSA) de Lisboa ou Porto.

⁴ [Diário da República n.º 19/2021, série II de 2021-01-28. Despacho n.º 1150/2021](#)



Concomitantemente, deve ser enviado um e-mail, com as seguintes informações:

- a. Comunicar o envio das amostras;
 - b. Fornecer um e-mail oficial e um telefone do clínico para qualquer esclarecimento e posterior envio dos resultados.
5. As amostras devem ser acompanhadas do número de notificação SINAVEmed, salvaguardando as boas práticas no acondicionamento e no transporte de amostras biológicas.
 6. No caso de suspeita de botulismo de origem alimentar deve proceder-se à recolha de: soro, fezes e alimento suspeito. No caso de suspeita de botulismo infantil a amostra de fezes é essencial (Quadro 1).

Quadro 1 - Exames realizados no INSA relacionados com botulismo (Informação Complementar V do ANEXO II):

Amostra	Tipo	Quantidade
Soro	Botulismo, todos os tipos	10 mL (2 tubos de bioquímica)
Fezes ou conteúdo intestinal*	Botulismo alimentar, infantil e intestinal	20 g (2/3 do frasco de colheita de urina)
Vómito, lavado gástrico, aspirado gástrico	Botulismo alimentar	≥ 20 g
Aspirado de ferida ou biópsia de abcesso	Botulismo de origem em feridas	
Alimentos	Botulismo alimentar, infantil e intestinal	

*Se o doente apresentar obstipação. Poderá ser enviada amostra resultante de enema.
Nota: Independentemente da quantidade de amostra disponível enviar a amostra para o laboratório.
INSA – Contactos:
Morada - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Sector de Apoio Laboratorial:
Rua Alexandre Herculano 321, 4000-055 Porto, ou Avenida Padre Cruz 1649-016 Lisboa
E-mail: dan.urmi@insa.min-saude.pt e biopreparacao@insa.min-saude.pt

7. Os resultados serão enviados por via eletrónica.
8. Geralmente, não são observadas alterações em análises de sangue ou do líquido cefalorraquidiano, nem nos exames de neuroimagem.
9. A eletromiografia pode auxiliar o diagnóstico, embora os achados não sejam patognomónicos e poderem não estar presentes no início da doença.
1. A antitoxina botulínica (ATB) é segura e é uma terapêutica eficaz, devendo ser administrada assim que possível em qualquer caso com suspeição clínica, desde que preencha os critérios de inclusão, não devendo ser adiada pela ausência de resultados laboratoriais confirmatórios.

A. Critérios de inclusão

2. São critérios de inclusão para o tratamento com ATB e ativação da Reserva Estratégica Nacional de Antitoxina Botulínica (RENAB), as pessoas com forte suspeição clínica, descrita nos critérios clínicos da definição de caso de botulismo, de acordo com o Despacho n.º 1150/2021, de 28 de janeiro de 2021⁴ (Quadro 2).

Quadro 2 - Definição de caso de botulismo

Critérios clínicos	Critérios epidemiológicos	Critérios laboratoriais
<p>Qualquer pessoa que apresente, pelo menos, uma das seguintes formas clínicas:</p> <p>a) Botulismo de origem alimentar e botulismo de origem em feridas</p> <p>Pelo menos um, dos dois critérios seguintes:</p> <p>1. Disfunção bilateral dos nervos cranianos (por exemplo: diplopia, visão desfocada, disfagia e debilidade bulbar);</p> <p>2. Paralisia simétrica periférica.</p> <p>b) Botulismo infantil</p> <p>Qualquer latente que preencha, pelo menos, um dos seis critérios seguintes:</p> <p>1. Obstipação;</p> <p>2. Letargia;</p> <p>3. Dificuldade de sucção;</p> <p>4. Ptose;</p> <p>5. Disfagia;</p> <p>6. Fraqueza muscular geral.</p>	<p>Pelo menos um dos critérios seguintes:</p> <p>a) Exposição a uma fonte comum (por exemplo, alimentos, partilha de agulhas ou de outros dispositivos);</p> <p>b) Exposição a alimentos/água contaminados.</p>	<p>Pelo menos um dos critérios seguintes:</p> <p>a) Isolamento de clostrídios produtores de neurotoxinas botulínicas (por exemplo, <i>Clostridium botulinum</i>, <i>C. baratii</i>, <i>C. butyricum</i>) no caso do botulismo infantil (fezes) ou do botulismo das feridas (ferida);</p> <p>b) Detecção de neurotoxinas botulínicas numa amostra biológica;</p> <p>c) Detecção de genes codificadores de neurotoxinas botulínicas numa amostra biológica.</p>
<p>Classificação do caso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caso provável - Qualquer pessoa que preencha os critérios clínicos e epidemiológicos. - Caso confirmado - Qualquer pessoa que preencha os critérios clínicos e laboratoriais. <p>Nota: O tipo de botulismo que se manifesta habitualmente nos lactentes (idade inferior a 12 meses) poder-se-á também manifestar em crianças com idade superior a 12 meses e, ocasionalmente, em adultos, com alterações da anatomia e da microflora gastrointestinais.</p>		

B. Tratamento comum a todos os tipos de botulismo

3. A abordagem terapêutica para todos os tipos de botulismo passa por:

a. Monitorização e terapêutica de suporte:

- i. Os doentes com suspeita de botulismo deverão ser internados para vigilância e monitorização de sinais de falência de órgão.³
- ii. Poderão apresentar insuficiência respiratória, disfagia e íleo paralítico, devendo ser monitorizados e receber suporte ventilatório e nutricional quando necessário.³
- iii. A principal causa de morte é a insuficiência respiratória, por vezes clinicamente mascarada pela paralisia facial.³

b. Administração de antitoxina botulínica (ATB):

- i. Administração de ATB, para todos os tipos de botulismo exceto o infantil.
- ii. Salienta-se que há risco de anafilaxia em 1-2% dos casos, não se recomendando teste cutâneo prévio. A administração deve ser:
 1. Realizada num local onde o choque anafilático possa ser gerido e,
 2. Na taxa mais baixa de infusão recomendada em doentes de risco.
- iii. A ATB não reverte os défices adquiridos, mas impede a progressão da doença.
- iv. Por esse motivo, deve ser administrada assim que é feito o diagnóstico clínico presuntivo, idealmente até às 96 horas após o início dos sintomas, não devendo ser protelada até à data da confirmação laboratorial.^{1,3}
- v. Todos os doentes com suspeita de botulismo e sintomas de agravamento progressivo devem receber ATB independentemente da data de início da doença.
- vi. Contudo, a administração de ATB terá menor benefício em doentes que já progrediram para paralisia completa, principalmente se os sintomas já se iniciaram há mais de sete dias.³ A discussão individualizada de cada caso deve ser realizada com o médico que valida a ativação da Reserva Estratégica Nacional de Antitoxina Botulínica (RENAB).

c. Administração de Imunoglobulina humana antitoxina:

- i. A Imunoglobulina humana antitoxina (BabyBIG®) é usada no botulismo infantil.² (Informação complementar VI do ANEXO II). Embora a maioria dos casos de botulismo em crianças com menos de 1 ano seja botulismo infantil, os bebés também podem ter botulismo alimentar (ingestão da toxina pré-formada) e este diagnóstico deve ser considerado no caso de o bebé fazer parte de um *cluster* ou surto associado à ingestão de alimentos contaminados. Nesses casos, o tratamento é com ATB.³
4. Não se recomenda o uso de antibióticos para os doentes com botulismo, exceto no botulismo de origem em feridas ou se o doente apresentar uma infeção concomitante. O uso de antibióticos, para além de não melhorar o quadro clínico, poderá ainda agravá-lo, particularmente no botulismo infantil e intestinal, onde a lise bacteriana poderá conduzir à libertação de toxinas. Nos casos em que for necessário, pede-se que seja evitado o uso de aminoglicosídeos, tetraciclinas, clindamicina e polimixinas.^{1,3}

C. Tratamento específico para o botulismo de origem em feridas

5. No caso de se tratar de um botulismo de origem em feridas, recomenda-se ainda:
- a. O desbridamento da ferida,
 - b. A administração da vacina do tétano, se a última administração ocorreu há ≥ 5 anos e,
 - c. Apenas se existir evidência de infeção da ferida (leucocitose, febre, abscesso ou celulite), antibioterapia, após a administração de ATB.³

D. Reserva Estratégica Nacional de Antitoxina Botulínica (RENAB)

6. A raridade das situações em que será necessário administrar ATB, a indisponibilidade no mercado nacional, a dificuldade da sua aquisição e o seu prazo de validade justificaram a criação de uma Reserva Estratégica Nacional (RENAB) em 2019.

-
7. A pedido da DGS, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - INFARMED emitiu uma Autorização de Utilização Excecional (AUE) para a importação de tratamentos de antitoxina botulínica que constituem a Reserva armazenada na farmácia do Hospital de Santa Maria, Unidade Local de Saúde Santa Maria - ULSSM.
 8. Quando esta reserva atinge os 50%, a DGS desenvolve os procedimentos de aquisição, para a sua reposição.
 9. A ATB será disponibilizada a qualquer serviço de saúde que a requisite para administração imediata numa situação de potencial risco de vida, conforme os critérios estabelecidos nesta Circular Normativa.
 10. A ativação da RENAB e a administração de ATB devem obedecer aos seguintes requisitos:
 - i. Administrar a ATB o mais rapidamente possível após o diagnóstico clínico de botulismo, não adiando o tratamento enquanto se aguarda o resultado laboratorial;
 - ii. Simultaneamente, devem ser asseguradas as terapêuticas de suporte indicadas anteriormente.

E. Procedimento para disponibilização de antitoxina botulínica

11. Os procedimentos para disponibilização de ATB estão descritos no Fluxograma I do ANEXO I.



12. Perante a suspeita de uma reação adversa, o médico responsável pelo doente deve notificar de imediato, através do Sistema Nacional de Farmacovigilância, da Unidade de Farmacovigilância dos Açores (ufa@azores.gov.pt) e deve informar a DGS e o médico de serviço na RENAB (dgs.botulismo@dgs.min-saude.pt).
13. O conteúdo da presente Circular Normativa será atualizado sempre que a evidência científica ou a situação epidemiológica o justificarem.

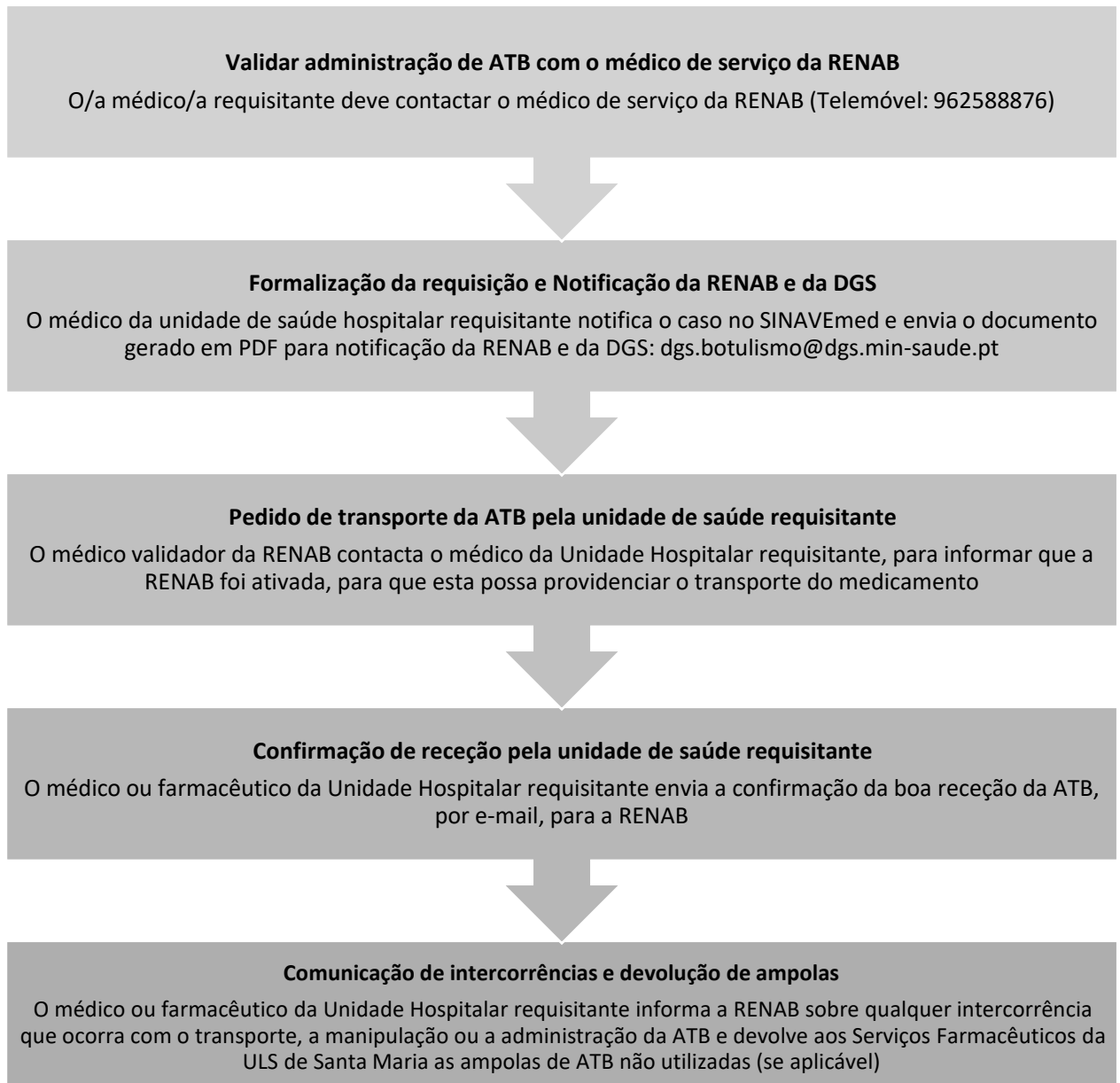
O Diretor Regional

Pedro Garcia Monteiro Paes



ANEXO I

Fluxograma I – Procedimentos para Disponibilização de Antitoxina Botulínica (ATB)



ANEXO II

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

I. CONCEITOS E DEFINIÇÕES

O botulismo é uma doença rara, mas potencialmente letal, causada por uma neurotoxina produzida maioritariamente pela bactéria *Clostridium botulinum* e raramente por outras estirpes, como *C. butyricum* e *C. baratii*. Trata-se de um agente ubiquitário, que se pode desenvolver e produzir toxinas em condições de anaerobiose ou em ambientes com baixo potencial redox.^{1,2}

As toxinas botulínicas afetam o sistema nervoso, especificamente a libertação de acetilcolina na junção neuromuscular, podendo conduzir à paralisia muscular e respiratória e, conseqüentemente, a doença grave e letal.^{1,2} Estão descritos sete tipos de neurotoxinas botulínicas (A-G), sendo que 96% dos casos humanos europeus se deve ao tipo B (85%) e A (11%), e os restantes 4% aos tipos E (3%) e F (1%).^{3,5} São consideradas uma das substâncias mais letais e são classificadas como potencial agente de bioterrorismo.²

II. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clássica de botulismo é a instalação súbita de disfunção bilateral dos nervos cranianos associada a uma fraqueza ou paralisia simétrica descendente.^{1,2,3}

Os sintomas associados às disfunções dos nervos cranianos mais reportadas são disfagia e disartria, mas visão turva, diplopia, nistagmo, ptose palpebral, paralisia facial também foram descritas.³

A fraqueza muscular inicia-se, normalmente, de forma descendente, do tórax e membros superiores para os membros inferiores, de forma centrífuga, dos músculos

⁵ [ECDC. Botulism – Annual Epidemiological Report for 2022](#)

proximais para os distais e bilateral, embora também tenham sido descritos casos de paralisia assimétrica. É comum ocorrer obstipação e retenção urinária aguda.³

Outras características do quadro clínico incluem: défices neurológicos simétricos, ausência de febre, ausência de alteração do estado de orientação e consciência, frequência cardíaca normal ou bradicardia, tensão arterial normal, ausência de défices sensoriais, exceto visão turva.³

O botulismo infantil apresenta-se de forma distinta. Pode afetar crianças entre uma semana e doze meses de idade, embora a maioria dos casos apresente duas a oito semanas. Geralmente apresenta-se por obstipação e dificuldade de sucção, evoluindo progressivamente para hipotonia e fraqueza. A disfunção dos nervos cranianos manifesta-se por diminuição dos reflexos de gag/vómito e sucção, diminuição da amplitude dos movimentos dos olhos, paralisia pupilar/midríase fixa e ptose palpebral. Sinais autonómicos incluem xeroftalmia, xerostomia, flutuações na frequência cardíaca e tensão arterial e rubor cutâneo.

Também o botulismo infantil pode ser potencialmente letal, podendo apresentar-se ou progredir para insuficiência respiratória grave. Sem tratamento, a doença poderá evoluir durante um a dois meses, embora estejam descritos casos de recidiva.

III. TIPOS E FONTES DE BOTULISMO

O botulismo humano pode referir-se a várias formas, diferenciadas pelo seu método de transmissão e pode ocorrer tanto naturalmente como artificialmente.³

Consideram-se formas naturais de botulismo:

- Botulismo alimentar, que ocorre por intoxicação causada pela ingestão de alimentos contaminados pelas neurotoxinas botulínicas;
- Botulismo intestinal (adulto) ou infantil (intestinal em crianças com menos de um ano de idade), desenvolve-se quando há consumo de esporos de *C. botulinum*, que germinam e produzem toxinas no cólon;

- Botulismo de origem em feridas, causado pela contaminação de feridas por esporos que originam bactérias que produzem e libertam toxinas.^{1,2,3}

Estão descritas duas formas que não ocorrem naturalmente:

- Botulismo por inalação, causado pela inalação de toxinas botulínicas libertadas acidentalmente ou deliberadamente sob a forma de aerossóis; e
- Botulismo iatrogénico, que pode ocorrer como reação adversa após a administração de toxina botulínica em procedimentos médicos ou estéticos.^{1,2,3}

IV. PREVENÇÃO

Dado que a maioria dos casos de botulismo são transmitidos por alimentos, um aspeto crítico na prevenção da doença é o correto manuseamento e preparação de alimentos.^{2,3,6}

O *Clostridium botulinum* é um microrganismo ubiqüitário em ambiente terrestre e aquático. Os Clostrídios produtores de neurotoxina tipo A e B são habitualmente associados a contaminação de produtos cárneos e de vegetais enquanto o tipo E está mais associado à contaminação de peixe e produtos do mar. Para ser produzida toxina botulínica num alimento têm de existir condições nutricionais e ambientais favoráveis.

O desenvolvimento dos Clostrídios em alimentos nutricionalmente favoráveis pode ser inibido baixando o pH, diminuindo a atividade de água (a_w), aumentando a concentração de cloreto de sódio (NaCl) ou utilizando uma concentração inibitória de nitrato de sódio (NaNO_3) ou outro conservante. A refrigeração não impedirá o crescimento do *C. botulinum* não proteolítico, a não ser em temperaturas inferiores a 3°C.

Produtos de preparação caseira em conserva não estéreis ou com processos de fermentação não controladas são favoráveis à produção da toxina. Uma lenta descida

⁶ [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\). Botulism Prevention](#)



do pH ou de a_w na produção de produtos fermentados pode permitir a ocorrência de condições que favoreçam a produção de toxina. Alimentos provenientes de latas danificadas (latas com fendas, buracos, com entalhes ou protuberâncias) não devem ser consumidos e alimentos que não foram totalmente processados devem ser armazenados no frigorífico. Ferver alimentos enlatados caseiros durante 10 minutos inativa a toxina e torna-os seguros.^{2,3,6}

A extensão do tempo de conservação de produtos em refrigeração pode aumentar o risco do desenvolvimento de estirpes não proteolíticas com produção de toxina. Antes do consumo de um alimento devem ler-se os rótulos e verificar se está pronto a ser consumido ou se necessita de um tratamento térmico. Após abertura da embalagem verificar o prazo de utilização; se nada for indicado no rótulo não utilizar alimentos após 5 dias de conservação a temperaturas entre 5°C e 10°C, sem previamente os ferver.

Crianças com menos de 1 ano de idade nunca devem consumir alimentos como mel e infusões de ervas (chás de ervas).^{3,6}

V. COLHEITA DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

O INSA tem a capacidade de analisar:

- Soro

- o Pesquisa de toxina: bioensaio (*Gold Standard*) e ELISA.

- o Casos negativos podem ser validados com volumes de 2 mL, mas a confirmação exige um volume de soro maior. Volumes inferiores a 7 mL podem dificultar a confirmação/tipificação.

- Fezes ou conteúdo intestinal

- o Pesquisa de toxina botulínica (bioensaio - *Gold Standard*) e pesquisa de *Clostridium* produtor de neurotoxina botulínica (biologia molecular, cultura).

- o Idealmente, colher cerca de 20 g, o que corresponde a cerca de um frasco utilizado para recolha de urina com 2/3 com fezes.

o Se o doente estiver com obstipação pode ser enviada a amostra resultante de um enema.

o A toxina nas fezes, em casos de botulismo de origem alimentar, pode-se manter detetável durante mais tempo do que no soro, facilitando o diagnóstico.

o A deteção de toxina nas fezes é de primordial importância no botulismo infantil. Independentemente da quantidade de amostra disponível, a amostra deve ser enviada para o laboratório.

- Biópsia de abcesso ou aspirado de ferida:

o Pesquisa de toxina botulínica (bioensaio - *Gold Standard*) e pesquisa de *Clostridium* produtor de neurotoxinas botulínicas (biologia molecular, cultura).

- Vômito, lavado gástrico ou aspirado gástrico

o Pesquisa de toxina botulínica (bioensaio - *Gold Standard*) e pesquisa de *Clostridium* produtor de neurotoxinas botulínicas (biologia molecular, cultura).

- Alimentos

o Pesquisa de toxina botulínica (bioensaio - *Gold Standard*) e/ou pesquisa de *Clostridium* produtor de neurotoxinas botulínicas (biologia molecular, cultura).

A pesquisa de toxina no alimento suspeito pode ser facilitadora do diagnóstico, além de permitir medidas de correção e/ou ações corretivas no sistema de segurança alimentar. Nos alimentos, a toxina pode apresentar-se em maior concentração do que nos produtos biológicos, no momento de colheita, facilitando a sua deteção.

o A pesquisa de *Clostridium* produtor de neurotoxinas botulínicas pode ser importante na caracterização da origem do botulismo infantil/intestinal e para permitir no botulismo alimentar realizar uma análise de causas da presença de toxina botulínica no alimento.

VI. PROCEDIMENTO PARA DISPONIBILIZAÇÃO DE IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI TOXINA (BabyBIG®) USADA NO BOTULISMO INFANTIL

Nas crianças com menos de um ano, a maior parte dos casos de botulismo são botulismo infantil (esporos germinam no intestino do bebé e produzem toxinas *in vivo*). Contudo, os bebés também podem ter botulismo alimentar (ingestão da toxina pré-formada) e este diagnóstico deve ser considerado caso o bebé faça parte de um *cluster* ou surto associado à ingestão de alimentos contaminados.³

A distinção é fundamental, pois no botulismo infantil é utilizada a imunoglobulina humana antitoxina (BabyBIG®), enquanto no botulismo alimentar o tratamento é com ATB.³

A imunoglobulina humana antitoxina (BabyBIG®) não está disponível na Europa, tendo de ser importada.

VII. FUNDAMENTAÇÃO

Desde 2020 até 2024, Portugal tem registado casos esporádicos ou pequenos *clusters* de botulismo (≤ 5 casos por ano). O botulismo é uma doença parálitica grave, rara, mas potencialmente letal, causada por neurotoxinas produzidas maioritariamente pela bactéria *Clostridium botulinum* e raramente por outras estirpes, como *C. butyricum* e *C. baratii*. A doença pode ocorrer após a ingestão de alimentos que contenham a toxina ou devido ao desenvolvimento de esporos no intestino de crianças ou em feridas.

A abordagem terapêutica para todos os tipos de botulismo passa por: (i) Monitorização e terapêutica de suporte, (ii) Antitoxina: ATB, para todos os tipos de botulismo exceto o infantil, e Imunoglobulina humana antitoxina (BabyBIG®), usada no botulismo infantil. Não se recomenda o uso de antibióticos para os doentes com botulismo, exceto no botulismo de origem em feridas ou se o doente apresentar uma infeção concomitante.

A ATB é utilizada no tratamento urgente de qualquer caso de forte suspeição clínica de botulismo, de acordo com os critérios de elegibilidade aqui definidos. Embora a administração imediata da ATB possa neutralizar a toxina botulínica circulante,

impedindo danos neurológicos adicionais e progressão da doença, ela pode não reverter a paralisia existente.

Não estando disponível nos hospitais, nem no mercado português, e pela dificuldade existente na Europa da sua aquisição, associado à necessidade urgente de administrar a ATB, para evitar a falência respiratória grave e eventual morte do doente com botulismo, foi constituída uma RENAB.

