

Toxina Botulínica Tipo A para o tratamento da Sialorréia: revisão sistemática

Botulinum Toxin A to sialorrhea treatment: a systematic review

Maria Matilde de Mello Sposito¹, Stephanie Alderete Feres Teixeira²

RESUMO

Objetivo: Sistematizar as evidências científicas sobre a eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento da sialorréia. **Método:** A busca bibliográfica foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados PubMed *Central Journals* e *Allergan Product Literature - botulinum toxin* (APL) compreendendo o período dos últimos 10 anos, com os descritores: "sialorrhea", "botulinum toxin", "treatment", "hypersalivation", "drooling". A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela Escala de Jadad. **Resultados:** Foram selecionados quatro estudos do tipo ensaio clínico randomizado duplo-cego. Os estudos selecionados mostram que as aplicações de toxina botulínica podem diminuir a sialorréia e suas consequências de forma satisfatória no que diz respeito à eficácia, além de não provocar efeitos adversos importantes. Assim, o tratamento com toxina botulínica tipo A pode apresentar-se como uma opção terapêutica possível para pacientes com sialorréia. **Conclusão:** Há necessidade de maior número de estudos, que sigam critérios de qualidade, para se chegar a uma conclusão definitiva quanto a eficácia e segurança deste procedimento em pacientes com sialorréia.

Palavras-chave: Toxinas Botulínicas Tipo A, Sialorréia, Reabilitação

ABSTRACT

Objective: To systematize scientific evidences about the efficacy of botulinum toxin type A for treatment of sialorrhea. **Method:** A bibliographic search was performed on the databases PubMed *Central Journals* and *Allergan Product Literature - botulinum toxin* (APL) encompassing articles published on the last 10 years containing the keywords: "sialorrhea", "botulinum toxin", "treatment", "hypersalivation", "drooling". The methodological quality of these articles was evaluated using the Jadad scale. **Results:** Four randomized, double-blind clinical trials were selected. The selected studies demonstrate that the application of botulinum toxin may satisfactorily reduce sialorrhea and its consequences, and it does not produce important adverse side effects. Therefore, treatment with botulinum toxin type A may be a possible therapeutic option in patients with sialorrhea. **Conclusion:** More studies with adequate quality are required form a definitive conclusion about the efficacy and safety of this procedure in patients with sialorrhea.

Keywords: Botulinum Toxins Type A, Sialorrhea, Rehabilitation

¹ Médica fisiatra, Coordenadora do Grupo de Bloqueios Neuro-químicos do Instituto Lucy Montoro - Unidade Morumbi.

² Cirurgiã-dentista, Professora da Faculdade de Ciência de Guarulhos - FACIG.

Endereço para correspondência:
Instituto de Reabilitação Lucy Montoro - Unidade Morumbi
Maria Matilde de Mello Sposito
Rua Jandiatuba, 780, Vila Andrade
São Paulo - SP
CEP 05716-150
E-mail: maria.sposito@hc.fm.usp.br

Recebido em 05 de Julho de 2013.
Aceito em 05 de Setembro de 2013.

DOI: 10.5935/0104-7795.20130024

INTRODUÇÃO

A sialorréia, caracterizada pela salivagem excessiva, é comum em bebês, mas desaparece com a maturidade entre os 15 a 36 meses quando se estabelece a continência salivar, por isso é considerada anormal após 4 anos. Além disto, caracteriza-se como um distúrbio comum observado em pacientes com certas afecções neurológicas, tais como a paralisia cerebral (PC), doença de Parkinson (DP), e esclerose lateral amiotrófica (ELA). Em crianças, a causa mais comum de sialorréia é a PC, afetando 10 a 38% dos casos. Por outro lado, em adultos a DP é a causa mais comum com uma incidência de 70 a 80% dos pacientes.¹

Independentemente da causa, a sialorréia é problemática, levando a complicações clínicas e funcionais, sequelas físicas e psicossociais, e implica em um significativo impacto negativo na qualidade de vida para o paciente e cuidador.

Pacientes com esta condição muitas vezes experimentam irritação perioral, rachaduras e infecções orais, desidratação, odor fétido e comprometimento da higiene, interferência na fala, e isolamento social.²

Existem diferentes abordagens de tratamento para o controle da sialorréia, incluindo drogas com efeito anticolinérgico, medicamentos anti-refluxo, radioterapia, cirurgia e, mais recentemente, aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares.

Os medicamentos anticolinérgicos têm ação sistêmica, e exemplos como escopolamina e glicopirrolato, mostram-se eficazes, mas limitados por apresentarem efeitos colaterais e ter um grande número de contraindicações. A radioterapia, também eficaz, é normalmente indicada para pacientes idosos que não podem tolerar a terapia medicamentosa e não são candidatos a cirurgia. As abordagens cirúrgicas, incluindo a excisão das glândulas salivares e ligadura dos ductos ou internamento, são reservadas para casos graves e intratáveis.³

Embora a toxina botulínica tenha muitas indicações terapêuticas, só recentemente foi proposta como uma opção no controle da sialorréia. Esta neurotoxina potente, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, tem a função de reduzir a produção de saliva através da inibição da liberação da acetilcolina nas junções neurosecretoras pré-sinápticas das glândulas salivares.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão foi sistematizar as evidências científicas sobre o uso de toxina botulínica tipo A no tratamento da sialorréia.

MÉTODO

Para a seleção das publicações adotou-se a técnica de revisão sistemática, em julho de 2013, com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados e controlados sobre a utilização de toxina botulínica para o tratamento da sialorréia. A busca bibliográfica foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados PubMed *Central Journals e Allergan Product Literature - botulinum toxin (APL)* compreendendo o período dos últimos 10 anos, com as palavras-chaves: "sialorrhea", "botulinumtoxin", "treatment", "hypersalivation", "drooling". A partir dos estudos selecionados, foram identificadas fontes suplementares para garantir que todos os estudos relevantes fossem selecionados. Duas pesquisadoras fizeram a busca de forma independente e depois confrontaram os resultados.

Os artigos foram selecionados pelos resumos e considerados, dentro do critério de inclusão, aqueles do tipo ensaio clínico randomizado, que tivessem sido publicados em Português, Inglês ou Espanhol. Foram excluídos todos os estudos com pontuação inferiores a 3, segundo a escala de qualidade de Jadad.⁴

RESULTADOS

A busca bibliográfica resultou em 472 artigos (206 nas bases de dados PubMed *Central Journals e 266 na Allergan Product Literature - botulinum toxin*). Após a exclusão dos artigos repetidos, dos que não se tratavam de trabalhos clínicos em pacientes e dos que não abordavam apenas a sialorréia como principal patologia, restaram 10 artigos. Avaliando as formas completas dos 10 artigos citados, apenas 4 atingiram pontuações iguais ou superiores a 3 de acordo com a escala de qualidade de Jadad⁴ (Tabela 1).

Os detalhes dos quatro estudos selecionados estão apresentados na Tabela 2.

Os estudos incluídos foram realizados entre 2006-2011 e avaliaram um total de 123 pacientes. Três estudos envolveram crianças com paralisia cerebral e um estudo

envolveu adultos com doença de Parkinson. Pei-Hsuan Wu et al.⁵ pretenderam determinar o efeito terapêutico da aplicação de toxina botulínica tipo A em saúde bucal no controle da sialorréia através de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com as avaliações padronizadas antes e após o tratamento. A toxina foi injetada sob a técnica guiada por ultrassonografia nas glândulas parótidas e submandibulares bilaterais. Vinte crianças diagnosticadas com paralisia cerebral foram aleatoriamente alocadas para o grupo tratamento e grupo placebo. O grupo de tratamento recebeu toxina botulínica tipo A (10 participantes), enquanto o de controle (10 participantes) recebeu solução salina nos mesmos locais. Os autores avaliaram através os pacientes através de escalas subjetivas de salivagem, a taxa de fluxo salivar e saúde oral (composições salivares e contagens bacterianas cariogênicas). Em cada avaliação, o mesmo avaliador cego aplicou as escalas de salivagem subjetivas e a taxa de fluxo salivar. Além disso, outro avaliador cego, cirurgião-dentista, avaliou a composições salivar e presença de bactérias cariogênicas. As aplicações de toxina foram realizadas com o auxílio de ultrassom nas glândulas parótida e submandibulares, um ponto de aplicação em cada glândula. A dose total foi calculada levando-se em consideração o peso corporal do paciente, utilizando 30U para pacientes abaixo de 15 kg de peso corporal, 40U para aqueles com peso entre 15-25 kg e 50U para pacientes com mais de 25 kg. A dose máxima para cada glândula submandibular foi de 10U, e nenhum participante recebeu mais de 50U no total. Os autores escolheram estes intervalos de dose, porque queriam utilizar uma dose de toxina botulínica tipo A relativamente baixa em uma tentativa de encontrar uma dose ideal de medicamento para equilibrar a eficácia clínica e efeitos adversos. Os resultados mostraram que a diminuição do fluxo salivar foi significativamente maior no grupo tratamento frente às avaliações realizadas no 1º e 3º mês em comparação com o grupo controle. No entanto, as escalas de salivagem subjetivas

Tabela 1. Avaliação da qualidade dos estudos clínicos selecionados, de acordo com a escala de Jadad

| Autor | O estudo foi definido como aleatório? | O método de randomização foi adequado? | O estudo é duplo-cego? | O método de mascaramento foi adequado? | Houve descrição de perdas e exclusão? | Pontos |
|----------------------------------|---------------------------------------|--|------------------------|--|---------------------------------------|--------|
| Pei-Hsuan Wu et al. ⁵ | Sim | Sim | sim | sim | sim | 5 |
| Alrefai et al. ⁶ | Sim | Sim | sim | sim | sim | 5 |
| Reid et al. ⁷ | Sim | Sim | não | não | sim | 3 |
| Lagalla et al. ⁸ | Sim | Sim | sim | sim | não | 4 |

Tabela 2. Características metodológicas dos estudos selecionados sobre a utilização de toxina botulínica tipo A no tratamento de sialorreia

| Autor | Número de participantes | Idade | Características dos pacientes | BTX-A Formulação e dose total | Glândula/Dose | Forma de mensuração |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------------|--|--|--|
| Pei-Hsuan Wu et al. ⁵ | 20 | 3-16 anos | PC | 50U (Onabotulinumtoxin A; Botox® Allergan) | Parótida e submandibular 30U para < 15Kg 40U para 15 a 25 Kg 50U > 25 Kg (até 10U por submandibular) | Escala subjetiva de salivação (1-5 pontos) |
| Alrefai et al. ⁴ | 24 | 21 meses-7 anos | PC | 100U-140U (Abobotulinumtoxin A Dysport® Ipsen) | Parótida 50U-70U por glândula | Escala de gravidade e frequência de salivação (2-9 pontos) |
| Reid et al. ⁷ | 47 | 6-18 Anos | PC | 100U (Onabotulinumtoxin A; Botox® Allergan) | Parótida e submandibular 25U por glândula 4U/Kg para < 25Kg | Escala de impacto de salivação (10-100 pontos) |
| Lagalla et al. ⁸ | 32 | 64-75 Anos | DP | 100U (Onabotulinumtoxin A; Botox® Allergan) | Parótida 50U por glândula | Escala de gravidade e frequência de salivação (0-100 pontos) |

não apresentaram diferença logo após a aplicação. Não houve diferença significativa antes e após a aplicação nos níveis cariogênicos das colônias bacterianas (*streptococcus mutans* e lactobacilos). Da mesma forma, não houve diferença significativa entre as composições de saliva, incluindo pH salivar, proteínas, potássio, cálcio, e fosfato. A diminuição significativa foi observada na taxa de fluxo salivar no 1 e 3 meses de avaliação no grupo tratado com toxina botulínica. Os autores sugerem que a dose utilizada pode proporcionar um efeito terapêutico eficaz, não comprometendo a composição salivar normal e, por consequência, mantendo a saúde bucal. Os pacientes tratados com toxina botulínica do tipo A não relataram efeitos adversos.

Alrefai et al.⁶ estudaram prospectivamente a eficácia e segurança da aplicação de toxina botulínica do tipo A na glândula parótida para o tratamento de sialorreia em crianças com PC. Pacientes foram monitorados através de uma escala de classificação que avalia a gravidade e frequência da hipersalivação; aqueles com uma pontuação total de sete ou mais foram incluídos. Vinte e quatro crianças, com idades entre 21 meses a 7 anos, foram deste modo recrutadas e randomizadas. Onze crianças receberam tratamento com a toxina botulínica do tipo A (100U *Abobotulinumtoxin A*) e treze placebo (solução salina). Cada parótida recebeu 50U da droga divididos em dois pontos por lado com a técnica de localização anatômica sem guia de ultrassom. Escalas de classificação para a frequência e gravidade da salivação foram utilizadas antes da aplicação, 1 mês após, e antes da segunda aplicação. Uma segunda aplicação (140U *Abobotulinumtoxin A*) ou placebo foi realizada com quatro meses de intervalo, e utilizadas as mesmas escalas nesta segunda aplicação. Os cuidadores de oito crianças se recusaram a segunda injeção,

seis deles estavam no grupo placebo. Os restantes (16 crianças) foram aplicados com 70U da droga ou placebo em cada um dos lados. Devido ao alto índice de desistências no grupo de placebo na segunda aplicação, a análise estatística foi realizada apenas para a primeira aplicação. Os escores da frequência mediana e gravidade da sialorreia foram reduzidos no grupo que recebeu a aplicação de toxina botulínica. Após a segunda aplicação, cinco dos nove pacientes tratados com a droga mostraram um declínio na pontuação total, incluindo três pacientes que não responderam à primeira aplicação. Apenas dois pacientes tiveram aumento transitório da sialorreia após o tratamento com a droga. Estes dois pacientes não apresentaram nenhum benefício com o tratamento, e o aumento da salivação não foi relatada após a segunda aplicação. Nenhum outro efeito adverso foi observado entre os pacientes tratados. Os autores concluem que a toxina botulínica é uma opção segura e eficaz para o tratamento da sialorreia em crianças com PC.

Reid et al.⁷ avaliaram a eficácia da aplicação de toxina botulínica do tipo A nas glândulas submandibular e parótida em crianças com PC e outras afecções neurológicas através de um estudo randomizado e controlado. Os objetivos secundários foram avaliar a duração de efeito e o momento da resposta máxima. Dos 48 participantes (27 homens e 21 mulheres), 31 tiveram o diagnóstico de PC e 15 tiveram uma deficiência intelectual primária; 27 crianças eram não ambuladoras. Vinte e quatro crianças foram randomizadas para o grupo tratamento e receberam 25U *Onabotulinumtoxin A* em cada glândula parótida e submandibular com a técnica de ultrassonografia. Aqueles randomizados para o grupo controle não receberam nenhum tratamento. O grau e o impacto da salivação foram avaliados pelos cuidadores utilizando a Escala de Impacto de

Salivação (questionário aplicado no início e em intervalos mensais até 6 meses pós-aplicação e novamente com 1 ano). A máxima resposta foi observada em 1 mês, quando havia uma diferença significativa nos escores médios pré e pós aplicação entre os grupos. Esta diferença manteve-se estatisticamente significativa até 6 meses. Quatro crianças não responderam à aplicação, quatro tiveram resultados medíocres, e 16 tiveram bons resultados. Quatro famílias relataram saliva mais espessa (viscosa). Essa questão foi justificada pelo fato de a glândula parótida produzir secreção serosa, em contraste com a saliva mais viscosa produzida pelo submandibular e glândulas sublinguais. Sendo provável, portanto, que a diminuição secreções das glândulas parótidas produza este efeito. Observaram relutância em ingerir alimentos duros ou secos, não sendo claro se este é consequência de uma boca seca ou se os músculos da mastigação tinha sido enfraquecido após a aplicação de toxina botulínica. Observou-se em 3 pacientes efeitos adversos transitórios. Um paciente apresentou disfagia e asfixia por 5 dias, outro infecção pulmonar pelo mesmo período e o terceiro apresentou a primeira convulsão após a aplicação. Os autores concluíram que o uso de *Onabotulinumtoxin A* pode ajudar a controlar a salivação em muitas crianças com doenças neurológicas, é que necessária mais investigação para a plena compreensão da gama de respostas.

Lagalla et al.⁸ para investigar a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento de redução da sialorreia em pacientes DP, fizeram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 32 pacientes que apresentavam quadro de excessiva salivação. Dezesesseis pacientes receberam 50U *Onabotulinumtoxin A* em cada glândula parótida e 16 outros receberam placebo

(solução salina) sem o uso de ultrassom na técnica de injeção. A avaliação clínica detalhada foi realizada 1 mês após a aplicação. Medidas subjetivas incluíram avaliação da frequência analógica salivação, assim como a avaliação de constrangimento do paciente no ambiente familiar e contexto social. Os pacientes tratados com toxina botulínica mostraram uma notável melhoria em quase todas as medidas subjetivas na avaliação de 1 mês em relação ao quadro inicial, enquanto que os pacientes no grupo placebo demonstraram pontuações inalteradas. Indivíduos tratados com *Onabotulinumtoxin A* apresentaram redução na frequência de salivação excessiva e incapacidade familiar e social, bem como daprodução de saliva.

Não foram registrados eventos adversos. Os autores concluem que aplicações de *Onabotulinumtoxin A* são seguras e eficazes no controle da sialorréia relacionada à doença de Parkinson.

DISCUSSÃO

As glândulas salivares maiores incluem as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, sendo a glândula parótida a maior de todas. Estas glândulas secretam a saliva que desempenha um papel importante na lubrificação, digestão, imunidade e manutenção da homeostase no corpo humano. A glândula parótida está localizada na região pré-auricular, ao longo da superfície posterior da mandíbula e é dividida pelo nervo facial em um lobo superficial e um lobo profundo. A glândula submandibular é a segunda maior glândula salivar maior, está localizada no triângulo submandibular, e situa-se posterior ao músculo milo-hióideo. A glândula sublingual é o menor dos três e encontra-se no assoalho anterior da boca.¹ As glândulas parótidas e submandibulares produzem cerca de 90% da saliva.⁶ Elas são controladas pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA), através dos sistemas simpático e parassimpático.¹

Independentemente da causa, aumento da produção de saliva (idiopática ou induzida por fármacos) ou relacionada com a falha dos mecanismos que auxiliam a remoção da saliva na cavidade oral, a sialorréia é problemática, levando a complicações clínicas, funcionais e sociais apesar do grande número de tratamentos para reduzir a produção de saliva.

Muitos medicamentos, apesar de eficazes em função, apresentam diversos efeitos colaterais, desestimulando o seu uso. Entre as opções medicamentosas para o tratamento

para a sialorréia, as drogas anti-colinérgicas são as mais amplamente utilizadas para reduzir a saliva, no entanto podem ter efeitos colaterais sistêmicos (retenção urinária, perda da acomodação visual, cefaléia, olho seco), além do desenvolvimento de tolerância à droga.⁹ A toxina botulínica tornou-se uma grande aliada no tratamento desses pacientes por tratar-se de um procedimento pouco invasivo, com discretos ou nulos efeitos colaterais locais ou sistêmicos. O efeito da toxina botulínica está relacionado com a localização da aplicação e dose utilizada. Sugere-se que a toxina botulínica, por bloquear os neurotransmissores colinérgicos no SNA em ambos os níveis, efator e ganglionar, tem indicação para o tratamento de patologias onde o SNA está envolvido,¹⁰ sem apresentar uma ação sobre o sistemanervoso central.¹¹

Na aplicação de toxina botulínica tipo A, a ação terapêutica máxima é observada entre o 7^o e 14^o dia e a duração dos efeitos é de 3 a 4 meses,¹² podendo chegar a 6 meses.^{12,13}

Podemos notar a preocupação de alguns autores em relação à diminuição da quantidade de saliva na cavidade oral, provocar o aumento de patologias bucais, como por um exemplo o aumento de lesões cariosas. Lagalla et al.⁸ restringiram o estudo ao tratamento da glândula parótida com o objetivo de preservar a produção adequada de amilase, calicreína e IgA pela submandibular que são importantes para evitar a carie dental. Porém Pei-Hsuan Wu et al.⁵ que se preocuparam em obter o controle eficaz da sialorréia, sem comprometer a saúde bucal do paciente, mostraram que com o protocolo utilizado não houve alteração no pH salivar e nível de *streptococcus mutans* e lactobacilos após a aplicação de toxina botulínica tipo A, apesar do fluxo salivar ter diminuído significativamente.

Quando não estimulada, 70% da saliva é secretada pela glândula submandibular e sublingual. Por outro lado, no estado estimulado as glândulas parótidas fornecem a maior parte da saliva. O fluxo de saliva é cinco vezes maior no estado estimulado do que no estado de repouso, por exemplo, na mastigação.¹ O fato de a glândula parótida produzir a maior parte da saliva somente quando estimulada, pode sugerir que a aplicação de toxina botulínica apenas em parótida não seja tão eficaz para o controle da sialorréia.

Três estudos avaliaram os efeitos da *Onabotulinumtoxin A*, enquanto que o outro utilizou *Abobotulinumtoxin A*. Ambas as toxinas se mostraram eficazes na redução da produção de saliva.

A metodologia e os locais de aplicação variaram entre estudos. Dois estudos realizaram

as aplicações com o auxílio do ultrassom^{5,7} e 2 utilizaram as características anatômicas da região para localização das glândulas.^{6,8} Estudos recentes relatam a dificuldade da identificação da glândula submandibular com a palpação, principalmente em crianças, mostram que a precisão do método poderia ser aumentada quando se tem a visão direta da agulha através de controle ultrassonográfico.^{9,14,15} Dois estudos aplicaram nas glândulas parótida e submandibular bilateralmente e 2 injetando apenas em parótida bilateralmente. A maioria dos autores optaram por realizar 1 ponto de aplicação em cada glândula,^{5,8} apenas um grupo preferiu aplicar dois pontos em glândula parótida.⁶ Jongerius et al.¹⁶ demonstraram em seu estudo que radiologicamente a melhor distribuição da substância na glândula submandibular se dá com a aplicação em dois pontos.

A dose injetada na parótida variou de 25U a 50U e na submandibular de ate 10U a 25U de *Onabotulinumtoxin A*. Apenas um trabalho com *Abobotulinumtoxin A* mostrou os critérios de qualidade necessários para ser inseridos na revisão, relatando 50U ou 70U injetadas do produto em cada parótida.

Foram relatados eventos adversos transitórios por dois autores.^{6,7} Reid et al.⁷ observaram alteração na densidade salivar de alguns pacientes, justificada pelos autores com o fato de que a glândula parótida produz uma saliva mais serosa e a submandibular, mais viscosa. Também foi observado pelos familiares uma relutância dos pacientes em ingerir alimentos duros e secos, onde devemos salientar que a glândula parótida secreta a maior parte da saliva durante a função mastigatória. Este fato pode justificar a dificuldade em ingestão de alimentos secos. A dificuldade de ingestão de alimentos duros foi justificada pelos autores através da possibilidade da toxina botulínica ter afetado os músculos masséteres pela proximidade com a glândula parótida ou por dispersão da toxina ou erro de técnica de aplicação. Efeitos adversos sistêmicos transitórios também foram relatados em 3 pacientes em um período de 2 a 5 dias envolvendo disfagia, asfixia, infecção pulmonar e convulsão. As crianças com paralisia cerebral e outras deficiências de neurodesenvolvimento, com níveis mais graves de sialorréia, tendem a ter graus mais elevados de comprometimento funcional e significantes taxas de comorbidades como dispraxia oromotora, disfunções bulbares pré-existent, epilepsia e risco de aspiração. Estas crianças são mais propensas a ter problemas incidentais independente da toxina botulínica durante o período de seguimento, bem como ter uma maior probabilidade de apresentar eventos

adversos reais relacionados ao tratamento da sialorréia com toxina botulínica.^{17,18} Os eventos adversos graves podem surgir até várias semanas depois da aplicação e, por este motivo, é necessária a vigilância por parte do cuidador e/ou do profissional da saúde que deve observar a presença de disfagia e/ou dificuldade respiratória, particularmente se a aplicação tiver sido realizada sob anestesia geral.¹⁹ Isso reforça a necessidade de uma avaliação abrangente do paciente, incluindo a capacidade funcional e co-morbidades início do tratamento, bem como a documentação completa e registro de eventos adversos relacionados ao longo do período para auxiliar a tomada de decisões clínicas sobre intervenções para sialorréia nesta população.

A alteração observada no trabalho de Alrefai et al.⁶ foi o aumento transitório na quantidade de saliva, por aplicação inadequada ou extravasamento da toxina botulínica nos músculos circundantes resultando em fraqueza ao fechar a boca. Pode ser justificado por utilizarem apenas a técnica de localização anatômica para realização das aplicações, o que diminui a precisão na aplicação. Os demais trabalhos não apresentaram eventos adversos.

Dada a complexidade deste grupo de pacientes, avaliação e tratamento de pacientes com sialorréia em uma abordagem interdisciplinar é recomendável.¹⁸

Observamos na literatura diversidade em relação à técnica, dose, número de pontos de aplicação nas glândulas, seleção de glândulas salivares a serem tratadas, critérios de respostas ao tratamento, e efeitos colaterais. Pelo número limitado de trabalhos que esclareçam todos estes aspectos, é necessário o estabelecimento de um protocolo de tratamento para padronização de técnica e dose de toxina botulínica aplicada, assim como segurança e eficácia do procedimento realizado com as diferentes formulações disponíveis.

Mesmo apresentando doses e técnicas tão diversas, é relatado sucesso em todos os trabalhos. Isto pode ser justificado pela subjetividade dos controles pré e pós-aplicação, na maioria dos estudos, o índice de sucesso é dado pela resposta subjetiva do paciente ao controle da sialorréia. Medidas quantitativas

precisam ser aplicadas. Um modo simples de quantificar o volume babado seria a coleta em copo descartável em um tempo pré-determinado em minutos. Após um período de decantação das bolhas, o volume coletado poderia ser aspirado para uma seringa de injeção e ser medido em ml/mim.

CONCLUSÃO

Os resultados desta análise sistemática mostram que a toxina botulínica tipo A pode ser uma abordagem aceitável para o tratamento de sialorréia. Há necessidade de maior número de estudos que sigam critérios de qualidade e formas de avaliação precisas e quantitativas para se chegar a uma conclusão definitiva sobre eficácia e segurança.

REFERÊNCIAS

- Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013;5(5):1010-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins5051010>
- Scully C, Limeres J, Gleeson M, Tomás I, Diz P. Drooling. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(4):321-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00727.x>
- Vashishta R, Nguyen SA, White DR, Gillespie MB. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(2):191-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599812465059>
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- Wu KP, Ke JY, Chen CY, Chen CL, Chou MY, Pei YC. Botulinum toxin type A on oral health in treating sialorrhea in children with cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Child Neurol*. 2011;26(7):838-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073810395391>
- Alrefai AH, Aburahma SK, Khader YS. Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(1):79-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.09.001>
- Reid SM, Johnstone BR, Westbury C, Rawicki B, Reddihough DS. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(2):123-8.
- Lagalla G, Millevolte M, Capecchi M, Provinciali L, Ceravolo MG. Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *J Neurol*. 2009;256(4):563-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-0085-1>
- Manrique D. Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71(5):566-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992005000500004>
- Borodic GE, Acquadro M, Johnson EA. Botulinum toxin therapy for pain and inflammatory disorders: mechanisms and therapeutic effects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(8):1531-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.10.8.1531>
- Lee SJ, McCall WD Jr, Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(1):16-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181b0c078>
- Balbinot LF. Toxina Botulínica do tipo A. In: Maciel RN. *Bruxismo*. Porto Alegre: Artes Médicas; 2010. p. 525-34.
- Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, Piano C, Pompili M, Mascianà R, et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(2):313-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23473>
- Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Beuche W. Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound-guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope*. 2002;112(1):82-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200201000-00015>
- Fuster Torres MA, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(7):E511-7.
- Jongerius PH, Rotteveel JJ, van Limbeek J, Gabreëls FJ, van Hulst K, van den Hoogen FJ. Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy. *Neurology*. 2004;63(8):1371-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000142040.57474.A6>
- Adair B, Graham HK. Systemic adverse events following injections of Botulinum Toxin A (BoNT-A) in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(Suppl 2):54-5.
- Rodwell K, Edwards P, Ware RS, Boyd R. Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(11):977-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04370.x>
- U.S. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review Botox and Botox Cosmetic (botulinum toxin type A) and Myobloc (botulinum toxin type B). *Plast Surg Nurs*. 2008;28(3):150-1.