

Aplicação da Toxina Botulínica em Glândulas Salivares como Tratamento da Sialorréia Crônica em Pacientes com Doença Neurológica

Pesquisadora responsável: Karla Palma Portes

Introdução

A toxina botulínica (TxB) foi inicialmente utilizada para o tratamento do estrabismo¹, posteriormente, seu uso tornou-se amplo (distonias, distúrbios neurovegetativos, doença de Parkinson, hiperidrose axilar)^{2,3}. Atualmente tem aumentado o interesse em relação ao seu uso no tratamento da sialorréia crônica, problema que afeta uma grande parcela da população com doenças neurológicas.^{3,4,5} A sialorréia não deve ser vista apenas como um problema meramente estético, é uma causa importante de transtornos físicos e psíquicos para estes pacientes. Dermatitis, candidíase, halitose são freqüentes e principalmente infecções respiratórias recorrentes nos casos mais graves.^{2,3,6}

A sialorréia pode ser causada por disfunções neuromusculares, por hipersecreção, ou alteração anatômica². As doenças neurológicas são a causa mais comum, sendo observada sialorréia crônica em pacientes com paralisia cerebral, Parkinson, AVC, esclerose múltipla, etc. Na doença neurológica, geralmente não há aumento da produção de saliva e sim a inabilidade do paciente deglutir a saliva, presente principalmente em pacientes disfágicos.^{6,7} A sialorréia por hipersecreção geralmente está associada a algum processo inflamatório da cavidade oral, uso de algumas medicações anticonvulsivantes ou tranquilizantes, refluxo gastroesofágico ou exposição a algumas toxinas⁶. Normalmente, somos capazes de lidar com o aumento do fluxo de saliva, entretanto, doenças que possam causar alteração da sensibilidade, impedem o paciente de sentir a saliva para degluti-la.^{2,6,7}

Macroglossia, hipertrofia adenoamigdaliana e alterações ortodônticas, que prejudiquem a oclusão dentária, podem causar escape de saliva, não são causa principal de sialorréia, mas podem exacerbar a sialorréia de outra etiologia.⁷

Existem várias abordagens para o tratamento da sialorréia, geralmente opta-se pela associação de mais de uma modalidade. Nenhuma das opções conhecidas é considerada “padrão-ouro”, com eficácia universal para todos os pacientes. Entre os menos invasivos, estão os programas que envolvem fonoterapia⁸ e biofeedback⁹, auxiliando o paciente a lidar com as próprias secreções, para o sucesso destas técnicas, depende muito da preservação das funções cognitivas do paciente.^{2,8,9}

Em relação à farmacoterapia disponível, estão os anticolinérgicos, com ação sistêmica e efeitos colaterais que não são, na maioria das vezes, tolerados por muito tempo pelo

paciente. Entre os mais utilizados estão: glicopirrolato^{10,11}, escopolamina, atropina¹² e brometo de propantelina.^{2,10,}

A amitriptilina é um antidepressivo tetracíclico, antigo e bem conhecido, que apresenta ação anticolinérgica como efeito colateral. Tem sido utilizada em baixas doses, com efeitos indesejados menos frequentes e melhor tolerados pelo paciente. Entretanto, nem todos os pacientes podem ser beneficiados pelo seu uso, como as crianças, cardiopatas e renais crônicos.¹³

A abordagem cirúrgica inclui excisão submandibular bilateral e ligadura dos ductos parotídeos, esta técnica tem apresentado excelentes resultados, porém não é isenta de riscos principalmente para muitos destes pacientes que apresentam doenças crônicas associadas.¹⁴

A produção de saliva é mediada pelo sistema nervoso autônomo, estando as glândulas salivares submetidas a um complexo sistema de controle pelo plexo simpático e parassimpático. Os nervos parassimpáticos liberam acetilcolina, que se liga aos receptores localizados no tecido glandular, aumentando a produção de saliva. Por sua vez, o sistema simpático atua modulando a composição da secreção salivar.¹⁴

O sistema nervoso parassimpático, que inerva as parótidas, submandibulares e sublinguais possui fibras que fazem sinapse com o gânglio ótico e submandibular. Do primeiro gânglio são enviadas fibras para estimular a secreção das parótidas, já do núcleo submandibular saem fibras que inervam as submandibulares e sublinguais. O fluxo de saliva também sofre influência do sistema simpático, que promove a contração das fibras musculares dos ductos salivares.¹⁰ A saliva é produzida por seis glândulas salivares maiores (duas parótidas, duas submandibulares e duas sublinguais) e por centenas de glândulas salivares menores. As glândulas salivares maiores produzem 90% de aproximadamente 1,5l de saliva produzida por dia. No estado basal, 70% da saliva é secretada pelas submandibulares e sublinguais. Quando há estímulo, o fluxo de saliva pode aumentar até cinco vezes e há maior produção de saliva pelas parótidas.^{8 10 14}

Visando o bloqueio dos receptores da acetilcolina, estudos demonstram a eficácia da aplicação de TxB tipo A nas glândulas parótidas e submandibulares, técnica descrita desde 1997¹⁶. O uso da TxB representa um grande avanço no tratamento de diversos distúrbios neurológicos. Mais recentemente, a capacidade da TxB em realizar quimiodenervação nas junções neuroglandulares tem sido explorada como opção terapêutica para casos de hiperidrose,¹⁷ síndrome de Frey,¹⁸ rinorréia vasomotora¹⁹ e sialocele.¹⁸ A partir daí os pesquisadores passaram a investigar sobre seu uso no tratamento da sialorréia, obtendo ótimos resultados. No Brasil, apesar do grande número de pacientes com sialorréia crônica secundárias a doenças neurológicas, o tratamento da sialorréia com a aplicação da toxina botulínica não é comum.¹⁵

A TxB é uma exotoxina do *Clostridium botulinum*, uma bactéria Gram positiva e anaeróbica.⁴, São conhecidas até sete tipos diferentes de toxinas que *C. botulinum* pode produzir : A,B,C,D,E,F,G. A síntese e armazenamento da acetilcolina não é afetada pela toxina tipo A, resultando em efeito temporário. A toxina penetra na membrana endossomal no citosol quando a secreção de acetilcolina é bloqueada. Apesar das toxinas apresentarem semelhança estrutural, seus sítios de ação são diferentes, resultando em efeitos variáveis. Apenas a Tipo A é liberada para uso clínico no Brasil. Recentemente, a Tipo B, com maior efeito em junções autonômicas, foi liberada para uso nos Estados Unidos (Myobloc, Elan, San Francisco, CA).²⁰

O primeiros estudos do uso da TxB tipo A em humanos foram realizado entre pacientes com Parkinson²¹ e esclerose amiotrófica lateral²², com bons resultados. A partir daí foram desenvolvidos vários estudos em crianças com doenças neurológicas, principalmente com paralisia cerebral.^{23, 24} Apesar de não haver consenso entre a dose ideal ou técnica de aplicação entre os estudos publicados, há critérios em comum, como doses seguras e intervalos de aplicação a serem respeitados, evitando acúmulo de toxina e desenvolvimento de anticorpos contra a Txb tipo A.²⁵

Objetivo:

Avaliar a eficácia do tratamento da sialorréia crônica em pacientes com doença neurológica, aplicando a toxina botulínica tipo A nas glândulas parótidas e submandibulares guiada por ultrassonografia.

Casuística e Método:

Realizamos um estudo clínico prospectivo, longitudinal, não randomizado. Dez pacientes, entre 5 e 21 anos, todos com mais de 10 kg, disfágicos, com história de sialorréia, internos das Casas André Luiz, foram selecionados. Foi aplicado aos cuidadores dos pacientes (pajens / auxiliares de enfermagem) um questionário clínico simples sobre as habilidades de deglutir saliva e as repercussões na qualidade de vida.

Foi realizado exame otorrinolaringológico completo e nasofibrolaringoscopia. para avaliar a severidade do quadro de sialorréia e riscos de complicações pulmonares, utilizando-se critérios como: estase salivar, penetração laríngea e aspiração traqueal. Foram selecionados para o estudo os pacientes que apresentavam quadro de sialorréia moderada ou grave. Pelo exame físico também foi possível avaliar outras possíveis causas de sialorréia, tais como lesões orais, macroglossia, alterações ortodônticas e obstrução nasal.

Os pacientes selecionados foram submetidos a aplicação de toxina botulínica do tipo A (Botox), nas glândulas salivares maiores, em dose calculada de 5UI/Kg., dividida entre as 4 glândulas (parótidas e submandibulares). A diluição foi feita com soro fisiológico 0,9%, 4 ml e a aplicação foi guiada por ultrassonografia.

O questionário foi respondido antes do início do tratamento, após 15 dias da aplicação, 1 mês após e 6 meses após a aplicação. O exame foi realizado antes da aplicação, 15 dias após, um mês após e 6 meses após.

A população estudada é classificada como grupo vulnerável, entretanto, a escolha dos pacientes nesta população é essencial já que a maior prevalência da sialorréia grave está entre os pacientes com seqüela neurológica importante e que têm a possibilidade de serem os maiores beneficiados com o tratamento efetivo da aspiração salivar.

Os critérios de inclusão : tratamento odontológico prévio, ausência de contra-indicação clínica para uso da TxB ; sialorréia com risco de aspiração pulmonar e contra-indicação ou intolerância ao tratamento medicamentoso.

Os critérios de exclusão : uso da TxB nos últimos 6 meses para quaisquer outras indicações, uso de drogas com ação direta sobre a secreção salivar, como as anticolinérgicas ou amitriptilina, presença concomitante de doenças que afetem a junção neuromuscular e uso concomitante de aminoglicosídeos, que podem potencializar a ação da toxina.^{21, 26}

Técnica de aplicação:

A literatura é muito controversa quanto a dose ideal e à forma de aplicação. Em 1997, Bushara propôs a injeção de toxina sobre as glândulas salivares.¹⁶ Desde então, muitas outras publicações foram descritas neste sentido. Os resultados da literatura são em geral bons, porém ainda existem variáveis não completamente exploradas, relacionadas à técnica de injeção, glândulas injetadas, precisão do método e reprodutibilidade entre os pacientes. Alguns autores injetam somente as parótidas, outros, as parótidas e as submandibulares. Porta e colaboradores recomendam a orientação por ultrassom²⁶ para a localização das glândulas salivares. As doses médias são de 20 unidades para cada uma das parótidas e de 10U para as submandibulares. A duração do efeito varia entre 2-6 meses e durações maiores de efeito estão relacionadas a doses também maiores, porém nestes casos poderemos ter reações adversas de boca seca e disfagia.^{4,5,22}

Optamos por seguir a técnica descrita por Manrique em 2005¹⁵, com a aplicação da toxina nas submandibulares e parótidas em uma única aplicação, guiada por ultrassom.. Como as parótidas e submandibulares são responsáveis por 80-90% da secreção salivar em repouso, nós decidimos incluir os dois grupos no mesmo momento da aplicação, acreditando numa maior redução da saliva, e melhores resultados.²²

A aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares, parótidas e submandibulares será realizada conforme abaixo:

- Diluição de 100UI de TxB tipo A (Botox ®) em 4mL de solução fisiológica a 0,9%;
- Aplicação de toxina botulínica nas glândulas parótida e submandibular, guiada por ultrassonografia.
- A dose de TxB a ser aplicada será calculada conforme o peso do paciente- 5 UI/Kg, numa dose máxima de 100UI em uma única aplicação.
- A dose final foi dividida entre as submandibulares e as glândulas parótidas (um ponto em cada glândula).
- Seguimento após a aplicação: primeira semana; segunda semana; após um mês e após 6 meses da aplicação.

Os critérios para o sucesso do tratamento foram:

Diminuição do número trocas de babadores por dia e diminuição da estase salivar e risco de aspiração da saliva observados pela nasofibrolaringoscopia.

Na maioria dos estudos, o índice de sucesso é dado pela resposta subjetiva do paciente ao controle da sialorréia, daí, talvez, tantos resultados positivos com doses de aplicação tão diferentes. Os trabalhos que apresentam uma avaliação mais objetiva incluem a sialometria

(dosagem de algodão seco colocado no assoalho da boca) antes e após o uso da medicação^{23,24}.

Nosso critério de melhora será subjetivo, com um questionário de perguntas simples respondidas pelos cuidadores do paciente, combinada com uma técnica de avaliação mais objetiva da gravidade da sialorréia. Com base nos achados da nasofibrolaringoscopia, será possível avaliar os riscos de aspiração salivar a que o paciente está exposto e os ganhos obtidos com a medicação.

Questionário:

Respondido pelo pajem ou pela enfermagem que cuida diretamente do paciente. O questionário foi realizado na primeira avaliação (antes do início do tratamento) e nas reavaliações posteriores. Visa estabelecer o impacto na qualidade do paciente e observar possíveis eventos adversos.

Modelo de Questionário aplicado:

Identificação e avaliação médica:

Nome..... Idade.....
Unidade..... Enfermaria.....
Leito.....
Cuidador:.....
Doença de Base:.....
Peso:.....
Dose da Aplicação:.....
Outras medicações em uso:.....
Presença de cáries ou lesões orais: () sim () não
Qual tipo:.....
Grau de sialorréia:.....
Traqueostomia:.....tipo.....
Via de alimentação:.....
Avaliação do Cuidador:.....
Alterações nasais:.....
Pneumonias ou infecções respiratórias recentes:.....
Já utilizou Botox previamente?..... quando..... dose utilizada.....
Efeitos colaterais?.....

Avaliação do Cuidador:

- 1- Quantos babadores troca em média por dia:
 - A- Nenhuma
 - B- Uma a Duas vezes
 - C- Três a Quatro vezes
 - D- Mais de quatro vezes ao dia

- 2- Ocorreram alterações de pele como vermelhidão ou coceira recentemente?

A- SIM
B- NÃO
QUANDO:

3- Aparecimento de hematomas no local da picada?

A- SIM
B- NÃO

4-Falta de ar ou ruídos para respirar?

A-SIM
B-NÃO

Classificação Clínica da Gravidade da Sialorréia:

Leve: exteriorização da saliva em pequena quantidade, estase leve, com baixo risco de aspiração pulmonar

Moderada: exteriorização de saliva de moderada quantidade (troca de até 3 babadores/dia), estase moderada(vide classificação acima)

Severa: grande exteriorização de saliva, troca de mais de 3 babadores por dia. Penetração laríngea da saliva, alto risco de aspiração pulmonar.

Parâmetros avaliados na nasofibrolaringoscopia::

1- Estase salivar:

A- Ausente

B- Leve (em pequena quantidade, apenas em valéculas ou recessos, sem transbordamento)

C- Moderada (em maior quantidade, em valéculas e recessos, sem transbordamento)

D- Severa (em recessos, valéculas, parede posterior da faringe e até refluxo para a rinofaringe, com transbordamento)

2-Penetração Laríngea: (ultrapassa a barreira da epiglote, insinuação interaritenóidea)

A- Presente

B- Ausente

3- Aspiração traqueal (Invade a subglote):

A- Presente

B- Ausente.

Pode-se quantificar a sialorréia de modo subjetivo, baseando-se no impacto sobre a qualidade de vida do paciente e do cuidador ou através de exames objetivos, boas ferramentas para mensurar a sialorréia e avaliar o benefício do tratamento escolhido, incluem

sialometria e marcação da saliva com radioisótopos. Na prática, entretanto, o médico freqüentemente opta por graduar a sialorréia clinicamente, as avaliações objetivas podem ser de alto custo e pouco práticas, utilizadas mais freqüentemente em pesquisas.^{2, 13}

A nasofibrolaringoscopia faz parte da semiologia armada do otorrinolaringologista, sendo praticamente uma extensão do exame físico. Propomos um método de avaliação objetiva da sialorréia com o uso de uma técnica a qual o especialista está bem familiarizado.



Fig 1- Sialorréia Grave



Fig 2- Pontos para aplicação do Botox

Resultados:

O estudo foi realizado em um período de 6 meses. Dez pacientes com doença neurológica e deficiência mental grave, com idade entre 4 e 21 anos foram submetidos à aplicação de Botox® . Quatro eram do gênero feminino e 6 masculinos, com peso entre 22 e 36,4Kg.

Destes pacientes, 4 eram disfágicos graves em uso de gastrostomia, os demais apresentavam disfagia leve a moderada, com restrições a alimentos sólidos e em uso de líquido com espessante. Encontrava-se em acompanhamento periódico com fonoaudióloga. Dentre os quatro pacientes disfágicos graves, três pacientes eram traqueostomizados.

Na primeira avaliação, os cuidadores responderam o questionário. Verificou-se que, para 7 crianças , havia necessidade de troca de mais de 4 babadores por dia. As outras três, trocavam, em média, 3 babadores ao dia.

No exame de nasofibrolaringoscopia, em 7 pacientes classificou-se a sialorréia como grave, com alto risco para aspiração de saliva e em outras 3 , a sialorréia foi considerada moderada. As 4 crianças disfágicas graves foram classificadas como portadoras de sialorréia grave.

<i>Sialorréia Grave</i>	7	70%
<i>Sialorréia Moderada</i>	4	40%

Tab 1. Classificação dos pacientes antes do início do tratamento:

Após 15 dias da aplicação, os cuidadores referiram melhora no quadro de sialorréia de todos os pacientes, com diminuição do número de babadores (mais de 4 babadores por dia para 2-3 por dia e os pacientes que utilizavam até 3 babadores ao dia, deixaram de usar o babador. Os cuidadores ainda referiram que houve redução do número de aspirações da secreção nos pacientes traqueostomizados.

No exame de nasofibrolaringoscopia, dos sete pacientes que apresentavam sialorréia grave, quatro passaram a apresentar sialorréia leve e três passaram a apresentar sialorréia moderada. Nenhuma das crianças apresentou efeitos colaterais nesta avaliação, tais como hematoma ou inflamações locais. Não houve queixa de engasgos ou piora da deglutição nos pacientes que se alimentavam por via oral.

<i>Sialorréia Grave</i>	0	0%
<i>Sialorréia Moderada</i>	7	70%
<i>Sialorréia Leve</i>	1	10%
<i>Ausente</i>	2	20%

Tab2. Classificação dos Pacientes após 15 dias da aplicação

Entre as três crianças, que anteriormente apresentavam sialorréia moderada, Dois apresentaram ausência de sialorréia no segundo exame realizado e 1 apresentou sialorréia classificada como leve.

Após um mês da aplicação, todos os pacientes mantiveram a mesma classificação tanto clínica, quanto pelo exame. Não houve variação ponderal significativa no primeiro mês. Nenhuma criança apresentou efeitos colaterais neste período.

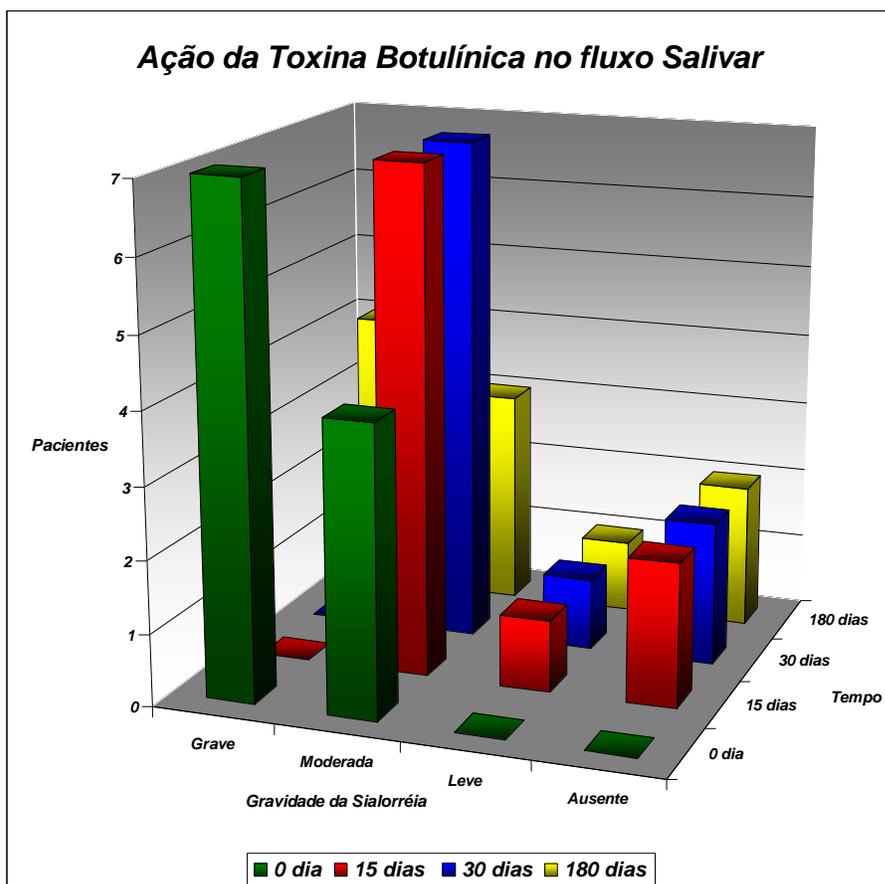
No sexto mês, os cuidadores referiram que houve aumento novamente no número de babadores de 4 crianças, inicialmente classificadas como portadoras de sialorréia grave. No exame de nasofibrolaringoscopia, verificou-se também o aumento de estase salivar e penetração laríngea, passando a ser classificada como sialorréia grave.

<i>Sialorréia Grave</i>	4	40%
<i>Sialorréia Moderada</i>	3	30%
<i>Sialorréia Leve</i>	1	10%
<i>Ausente</i>	2	20%

Tab3. Classificação após 6 meses.

As três crianças traqueostomizadas mantiveram o padrão de sialoréia moderada. Nas demais crianças, os cuidadores referiram que não houve mais necessidade de uso de babadores. A nasofibrolaringospia manteve o padrão da avaliação anterior.

Houve ganho ponderal, em média de 2-2,5kg em todos os pacientes. Não houve internações ou necessidade de antibioticoterapia para infecções pulmonares durante o período de observação



Discussão:

Sialorréia significativa é descrita em 10 a 37% de pacientes com paralisia cerebral. Este achado nem sempre está relacionado a um aumento na produção de saliva e sim a

alterações da deglutição, tanto pela musculatura ineficaz quanto pela diminuição da sensibilidade.²⁸ Entre o grupo de pacientes selecionados, observa-se que todos apresentavam algum grau de disfagia, detectado em exames anteriores ao estudo. A sialorréia posterior, ou seja, o acúmulo de saliva na hipofaringe e penetração laríngea era maior em pacientes classificados como disfágicos graves. Estudos de deglutição mostram que pacientes com paralisia cerebral apresentam alterações principalmente em três principais áreas de dificuldade: fechamento labial incompleto, pressão de sucção baixa e tempo prolongado entre a sucção e a ejeção do alimento.²⁵

Nos pacientes com doença neurológica, a sialorréia pode variar de saída frequente de uma pequena quantidade de saliva no canto dos lábios, até ma salivação profusa, com invasão da hipofaringe e laringe, com grande risco de aspiração pulmonar e infecções respiratórias de repetição. O problema da sialorréia crônica não é meramente estético. Pode ser causa de isolamento social, gerar ansiedade no paciente e na família e dificultar a introdução do indivíduo na sociedade¹³. Além disso, facilita o desenvolvimento de halitose, dermatite e candidíase na boca, além das infecções respiratórias. O número de infecções e intervenções médicas e internações afeta não só a qualidade de vida do paciente, mas sobretudo em crianças, o ganho pômdero-estatural é muito prejudicado²⁵. Observou-se que houve ganho ponderal em todos os pacientes participantes até o final do período de observação.

É importante a realização de um exame otorrinolaringológico completo e boa anamnese destes pacientes. Não devemos nos concentrar apenas na doença principal do paciente e esquecer outras causas de sialorréia. Má oclusão dentária, hipertrofia adenoamigdaliana, desvio de septo, polipose nasal, estomatites, lesões orais são causas frequentes de sialorréia e que devem ser corrigidas e não necessitam do uso de medicação. Outras medicações em uso pelo paciente também não devem ser esquecidas, pois podem agravar a sialorréia.²

Os estudos sobre a toxina botulínica disponíveis na literatura, demonstram que o efeito da medicação sobre o local da aplicação pode durar até 6 meses, com efeito ótimo entre 3 a 4 meses, sendo necessário repetir posteriormente as aplicações.^{27,28,29} Durante este período, é fundamental manter os trabalhos de reabilitação do paciente. Todos os pacientes deste estudo continuaram em acompanhamento periódico com o setor de fonoaudiologia da instituição. No paciente com deficiência mental, muitas vezes é difícil adequar bons programas de fonoterapia e garantir bom desempenho do paciente, dependendo muito do grau de comprometimento cognitivo do paciente para uma boa resposta ao tratamento. Os pacientes que apresentavam sialorréia moderada inicialmente alimentavam-se por via oral, com restrição para algumas consistências de alimentos. Mantiveram a melhora adquirida com o tratamento, mesmo após o período de seis meses, com discreto aumento do fluxo salivar. Estes pacientes podem ter se beneficiado com a associação entre a aplicação da medicação e a manutenção da fonoterapia. Os pacientes que apresentavam maior deterioração de suas funções motoras e cognitivas não apresentaram ganhos significativos no final do período, mesmo com fonoterapia.

Pacientes com sialorréia grave, muitas vezes necessitam de traqueostomia para facilitar a higienização e aspiração das vias aéreas. Um dado curioso, foi observar que houve melhora

da sialorréia nos pacientes traqueostomizados, mantendo o padrão, mesmo após seis meses da aplicação. . Após a melhora significativa do quadro de sialorréia dos pacientes com traqueostomia, houve a tentativa de adaptar válvulas de fonação nestes pacientes. Acreditamos que o uso da válvula possa ter melhorado a sensibilidade laríngea destes pacientes, facilitando o trabalho da fonoaudióloga, tendo estes pacientes uma deglutição mais efetiva da saliva produzida.

Nenhum dos pacientes apresentou efeitos colaterais durante o período de observação, nem locais, nem sistêmicos. Não se observou alteração no padrão da deglutição em nenhum dos pacientes. Este fato também foi observado na literatura^{25, 26, 28, 29}. O uso da ultrassonografia facilita muito a aplicação no local exato, evitando acidentes²⁶.

O envolvimento da musculatura submandibular está muito mais relacionado à capacidade de difusão da toxina pelos tecidos adjacentes do que à dose aplicada propriamente dita.³⁰

Em relação à dose que deve ser aplicada existe ainda muita controvérsia na literatura. Apesar de existir um bom número de trabalhos sobre o uso da TxB A em crianças, não há trabalhos que padronizem a dose ideal a ser aplicada para obter os melhores resultados. Porém há consenso a respeito de limites de dose por aplicação, para a realização do procedimento com segurança. Também quanto à diluição do produto, não há muitas informações padronizadas. Alguns trabalhos demonstram que é mais efetiva uma dose melhor que consiga se disseminar pela glândula, garantindo uma neurólise química efetiva, do que uma dose mais alta concentrada num pequeno volume de diluente no centro da glândula, com menor possibilidade de difusão^{26,30}. Optamos pela diluição em 4ml de soro fisiológico 0,9%, considerando um volume de fácil manuseio e suficiente para uma boa difusão da substância na glândula.

A literatura também discute sobre os locais mais adequados para a aplicação da toxina. Alguns autores optam por aplicar apenas nas glândulas parótidas, outros trabalhos referem melhores resultados com aplicação também nas submandibulares^{26, 32}. Geralmente, opta-se por uma única aplicação no centro de cada submandibular e duas aplicações na parótida, uma na cauda e outra no corpo da glândula. Optamos pela aplicação em ambas as glândulas porque, juntas, são responsáveis por 80-90% da produção de saliva¹⁵. A ultrassonografia foi fundamental, principalmente para aplicação nas parótidas (geralmente com localização mais profunda que as submandibulares). Alguns pacientes apresentavam assimetria facial, espasticidade cervical, dificultando a localização anatômica exata das glândulas, nestes casos a USG foi de grande ajuda.

O maior problema encontrado em nosso estudo foi a avaliação objetiva da sialorréia. Sem dúvida, o exame ideal seria a canulação dos ductos salivares para dosar o fluxo de saliva³², mas não há condições de realizar esse tipo de procedimento na população estudada. Uma outra alternativa seria deixar um algodão no assoalho da boca e após calcular o fluxo salivar pelo peso do algodão. Entretanto, isso também depende da colaboração do paciente, como nossos pacientes selecionados apresentam um alto grau de deterioração cognitiva, não foi possível realizar esse tipo de avaliação, sob o risco do paciente cuspir ou tentar

engolir o algodão. A escolha da nasofibrolaringoscopia nos pareceu a mais adequada. Apesar de não ser possível mensurar o fluxo de saliva, podemos padronizar alguns parâmetros como estase, transbordamento e penetração laríngea. Além disso, o exame pode ser gravado e avaliado por mais de um examinador. Um ponto interessante é que os achados da nasofibrolaringoscopia foram congruentes às respostas dos questionários. Na literatura, alguns autores referem que houve respostas evasivas, outras vezes, o cuidador não detectou melhora e sua avaliação foi diferente da opinião do examinador. Talvez isto tenha ocorrido porque os cuidadores dos nossos pacientes são profissionais da área da saúde, que responderam às questões de forma bastante objetiva. Seria interessante, futuramente, compararmos as respostas com outro grupo de pacientes em que os cuidadores são pais ou familiares, com uma carga emocional maior envolvida e onde a sialorréia tenha um aspecto social e psicológico mais forte do que no paciente institucionalizado.

Praticamente não existe contra-indicação ao uso da TxB tipo A, com exceção de gravidez, doenças da junção neuromuscular e uso de aminoglicosídeos. A margem de segurança também é muito boa. A dose comercializada no frasco de Botox tem a dose letal (DL50) baseada na toxicidade observada em estudos no camundongo. A dose letal no ser-humano é 10^5 vezes maior. O intervalo de segurança para uso em humanos seria entre 4UI/Kg a 40UI/Kg.²¹ A quantidade contida no frasco comercializado não gera risco de atingir a dose letal em seres-humanos com mais de 6 Kg. Em estudos de fisioterapia, a dose geralmente utilizada é de 4-8UI/Kg, podendo chegar até 300UI em uma única aplicação, dependendo do procedimento proposto (por exemplo, no tratamento da bexiga neurogênica)³¹

Conclusões:

Podemos destacar alguns pontos principais neste estudo:

- A aplicação de toxina botulínica do tipo A em glândulas salivares de crianças com paralisia cerebral é um procedimento seguro e eficaz
- A ultrassonografia é um método auxiliar importante para maior segurança na execução do procedimento
- A diminuição da sialorréia auxilia nos resultados da fonoterapia
- A aplicação de toxina botulínica tipo A nas glândulas salivares de pacientes com paralisia cerebral é um método eficaz, minimamente invasivo e seguro em relação a outras alternativas terapêuticas. Suas principais desvantagens são: o alto custo e a necessidade de reaplicações periódicas.

Referências:

- 1-Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980;87(10):1044-9.
2. Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia*. 1988;3(2):73-8.
3. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):538-40.
4. O'Sullivan JD, Bhatia KP, Lees AJ. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology*. 2000;55(4):606-7.
5. Jongerius PH, Joosten F, Hoogen FJ, Gabreels FJ, Rotteveel JJ. The treatment of drooling by ultrasound-guided intraglandular injections of botulinum toxin type A into the salivary glands. *Laryngoscope*. 2003;113(1):107-11.
6. Stuchell RN, Mandel ID. Salivary gland dysfunction and swallowing disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 1988;21:649-61.
7. Crysedale WS. Drooling. Experience with team assessment and management. *Clin Pediatr* 1992; 31:77-80.
8. Asher RS, Winquist H. Appliance therapy for chronic drooling in a patient with mental retardation. *Spec Care Dentist* 1994;14:30-2.
9. Hoyer H, Limbrock GJ. Orofacial regulation therapy in children with Down syndrome, using the methods and appliances of Castillo-Morales. *ASDC J Dent Child* 1990;57:442-4.
10. Thorbecke PJ, Jackson HJ. Reducing chronic drooling in a retarded female using a multi-treatment package. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1982;13:89-93
11. Blasco PA, Stansbury JC. Glycopyrrolate treatment of chronic drooling. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:932-5.
12. Reddihough D, Johnson H, Ferguson E. The role of a saliva control clinic in the management of drooling. *Journal of Paediatric and Child Health* 1992; 28: 395–397.

13. Palau Galindo A, Cuitati Benet M, Fernandez Gonzalez A, Planellas Boix M. Therapeutic utility of a side effect to control sialorrhea. *Aten Primaria* 2004 Jun 15;34(1): 55.
14. Dev Med Child Brody GS. Control of drooling by translocation of parotid duct and extirpation of mandibular gland. *Neurol* 1977; 19: 514–517
15. Manrique D. Aplicação de Toxina Botulínica Tipo A para reduzir a saliva em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005 Oct; 71(5): 566-69.
16. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment—botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses* 1997; 48: 337–339
17. Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, et al. Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 1998; 134: 301–304.
18. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope* 2001; 111: 218–226.
19. Kim KS, Kim SS, Yoon JH, Han JM. The effects of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 248–251.
20. Shaari CM, Wu B, Biller HF, Chuang S, Sanders I. Botulinum toxin decreases salivation from canine submandibular glands. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 452–457.
21. Jost WH. Treatment of drooling in Parkinson's disease with botulinum toxin. *Mov Disord* 1999; 14: 1057
22. Gies R, Naumann M, Werner E, Riemann M, Beck I, Puls I, Reiners C, Toyka KV. Injections of botulinum toxin A into salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 121-3.
23. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhea. 2000;154:1214-8.
24. . Chutorian A M. Botulinun toxin therapy in children. *International Pediatrics* 2001; 16 (1): 1-6
25. Lespargot A, Langevin MF, Muller S, Guillemont S. Swallowing disturbances associated with drooling in cerebral-palsied children. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 298–304.
26. Pal PK, Calne DB, Calne RN, Tsui JKC. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva en PD. *Neurology* 2000; 54: 244-7.

27. Dost P. Ultrasonographic biometry in normal salivary glands. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254 (Suppl 1): S18–S19.
28. Harris SR, Purdy AH. Drooling and its management in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 805–814.
29. Bhatia KP, Munchau A. Botulinum toxin is a useful treatment in excessive drooling in saliva. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 697.
30. Shaari CM, George E, Wu BL, Biller HF, Sanders I. Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope* 1991; 101: 960–964.
31. Sposito M M M. Toxina Botulínica do Tipo A – propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiatr* 2004. 1: 1-44.
32. Suskind, Dana L. MD; Tilton, Ann MD. Clinical Study of Botulinum-A Toxin in the Treatment of Sialorrhea in Children With Cerebral Palsy *Laryngoscope*. 112(1), January 2002, pp 73-81