



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA SIALORREIA

Trabalho submetido por
Fabiana Miliente Ribeiro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA SIALORREIA

Trabalho submetido por
Fabiana Miliante Ribeiro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Carlos Manuel Lopes Monteiro
e Co-orientado por
Prof. Doutora Inês Maria Candeias Carpinteiro

Setembro de 2022

DEDICATÓRIA

Este caminho e este trabalho são dedicados a vocês, minha família, minha base que contribuíram muito durante toda minha caminhada, me apoiaram e permitiram com que eu alcançasse este marco tão importante. Sem vocês eu nada seria.

Em memória aos meus avós que tanto amo. Saudades eternas.

AGRADECIMENTO

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Em primeiro lugar obrigada ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Monteiro e minha coorientadora Prof. Dra. Inês Carpinteiro por ter aceitado este trabalho e acreditado e ter me ajudado nas minhas dificuldades.

Aos meus colegas de universidade que se tornaram família, sem vocês essa caminhada não teria sido possível. Obrigada aos meus melhores, obrigada Bruna Almeida, Vivian Rios, Rodrigo Rios, Daiane Campos, Nayara Moore, Camile Simione, Celeste Santos, Ana Beatriz Bissesto, Thalita Cardoso, Juliana Varão, Thais Naihara. Vocês foram incríveis, obrigada pela disponibilidade de vocês, pelos momentos que passamos de alegria e de dificuldades

E para finalizar, aos amores da minha vida, a minha família, a minha base, o meu porto seguro. Obrigada pai, mãe por terem me apoiado e me ajudado tanto nessa jornada tão difícil, por terem segurado as pontas quando eu não conseguia e me estimulado quando eu precisava. Obrigada ao meu irmão que desde sempre me apoia, me ajuda, me faz rir e está simplesmente ali, sempre!

Obrigada minha prima Bianca e Tatiana por ter me ajudado principalmente no primeiro e mais difícil ano aqui, por terem me apoiado, aconselhado e ter aturado alguns poucos surtos kkkk

Obrigada minha tia Denise por ter ficado do meu lado, como sempre, ter me mimado, me dado colo e marmitas (kkkk) nesse tempo tão difícil longe de todos. Minha segunda mãe, obrigada!

Obrigada a minha prima Patrícia que mesmo de longe sempre esteve muito presente, me apoiando, me ligando e me acolhendo!

Obrigada, Família, vocês são essenciais em toda minha jornada, e tudo por vocês e para vocês! Eu amo mais que tudo ...

RESUMO

A toxina botulínica é uma proteína gerada pelo bacilo *Clostridium botulinum*. Ela é capaz de promover uma paralisia no músculo o qual foi aplicada devido ao veneno que é liberado e que inibe a libertação da acetilcolina. Entre as indicações para o uso de toxina botulínica como método terapêutico está o caso de sialorreia.

A sialorreia é caracterizada por uma elevada produção de saliva ou mesmo pela dificuldade de reter e engolir a saliva, também chamada de hipersalivação. Um problema comum em crianças e adultos com problemas neurológicos.

Na infância, esse sintoma é muito prevalente nos quadros de paralisia cerebral. Já nos adultos, a Doença de Parkinson é o quadro geralmente mais associado a esse problema.

O excesso da produção de saliva pode ocorrer por hipertrofia das glândulas salivares, como também pode ser uma incoordenação da musculatura bulbar e/ou facial.

A dificuldade de coordenação dos músculos motores impossibilita uma correcta deglutição da saliva, com isso fica acumulada na porção anterior da cavidade oral e o indivíduo não consegue transportá-la da boca ao estômago.

Há muito se sabe que a toxina bloqueia todas as fibras colinérgicas autónomas, a incluir as principais fibras secretomotoras parassimpáticas das glândulas salivares. As parótidas são as maiores das glândulas salivares e sua quimiodervação seletiva com toxina botulínica tipo A provavelmente resultará em redução substancial da produção de saliva. A injeção das glândulas parótidas com toxina botulínica é proposta como um novo tratamento para a sialorreia em pacientes com doenças neurológicas como a esclerose lateral amiotrófica e outras.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo descrever a utilização e abordar a eficácia do uso da toxina botulínica no tratamento da sialorreia.

Palavras-chave: Toxina Botulínica, Sialorreia, Hipersalivação, Terapêutica.

ABSTRACT

Botulinum toxin is a protein generated by the bacillus *Clostridium botulinum*. It is capable of promoting paralysis in the muscle which was applied due to the venom that is released and which inhibits the release of acetylcholine. Among the indications for the use of botulinum toxin as a therapeutic method is the case of sialorrhea.

Sialorrhea is characterized by a high production of saliva or even difficulty in retaining and swallowing saliva, also called hypersalivation. A common problem in children and adults with neurological problems.

Excess production of saliva can occur due to hypertrophy of the salivary glands, as well as a lack of coordination of the bulbar and/or facial muscles.

The difficulty in coordinating the motor muscles makes it impossible to correctly swallow the saliva, so it accumulates in the anterior portion of the oral cavity and the individual is unable to transport it from the mouth to the stomach.

It has long been known that the toxin blocks all autonomic cholinergic fibers, including the major parasympathetic secretomotor fibers of the salivary glands. The parotids are the largest of the salivary glands and their selective chemodervation with botulinum toxin type A will likely result in a substantial reduction in saliva production. Injection of the parotid glands with botulinum toxin is proposed as a new treatment for sialorrhea in patients with neurological diseases such as amyotrophic lateral sclerosis and others.

This literature review aims to describe the use and to address the effectiveness of the use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea.

Keywords: Botulinum Toxin, Sialorrhea, Hypersalivation, Therapeutics.

Resumo em Italiano

La tossina botulinica è una proteina generata dal bacillo *Clostridium botulinum*. È in grado di favorire la paralisi del muscolo che è stata applicata a causa del veleno che viene rilasciato e che inibisce il rilascio di acetilcolina. Tra le indicazioni per l'uso della tossina botulinica come metodo terapeutico c'è il caso della scialorrea.

La scialorrea è caratterizzata da un'elevata produzione di saliva o addirittura da difficoltà nel trattenere e deglutire la saliva, detta anche ipersalivazione. Un problema comune nei bambini e negli adulti con problemi neurologici.

Nell'infanzia, questo sintomo è molto diffuso nei casi di paralisi cerebrale. Negli adulti, il morbo di Parkinson è la condizione più spesso associata a questo problema.

Un'eccessiva produzione di saliva può verificarsi a causa dell'ipertrofia delle ghiandole salivari, nonché della mancanza di coordinazione dei muscoli bulbari e/o facciali.

La difficoltà nel coordinare i muscoli motori rende impossibile la corretta deglutizione della saliva, per cui si accumula nella porzione anteriore del cavo orale e l'individuo non è in grado di trasportarla dalla bocca allo stomaco.

È noto da tempo che la tossina blocca tutte le fibre colinergiche autonome, comprese le principali fibre secretomotorie parasimpatiche delle ghiandole salivari. Le parotidi sono le ghiandole salivari più grandi e la loro chemodervazione selettiva con la tossina botulinica di tipo A comporterà probabilmente una sostanziale riduzione della produzione di saliva. L'iniezione delle ghiandole parotidiche con la tossina botulinica è proposta come nuovo trattamento per la scialorrea in pazienti con malattie neurologiche come la sclerosi laterale amiotrofica e altre.

Questa revisione della letteratura mira a descrivere l'uso e l'approccio all'efficacia dell'uso della tossina botulinica nel trattamento della scialorrea.

Parole chiave: tossina botulinica, scialorrea, ipersalivazione, terapia.

ÍNDICE GERAL

| | |
|---|----|
| I. INTRODUÇÃO | 13 |
| II. DESENVOLVIMENTO | 15 |
| 1. Sialorreia..... | 15 |
| 1.1 Conceito | 15 |
| 1.2 Etiologia..... | 15 |
| 1.3 Consequências | 17 |
| 1.4 Diagnóstico | 17 |
| 1.5 Opções de Tratamento | 18 |
| 2. Saliva..... | 21 |
| 2.1 Glândulas Salivares..... | 21 |
| 2.2 Composição e Importância da Saliva..... | 24 |
| 2.3 Bioquímica e Mecanismo da Saliva..... | 26 |
| 3. Toxina Botulínica..... | 28 |
| 3.1 História..... | 28 |
| 3.2 Tipos e Estrutura da Neurotoxina Botulínica | 31 |
| 3.3 Mecanismo de Ação..... | 32 |
| 3.4 Imunogenicidade..... | 37 |
| 3.5 Dosagem, Pontos de Aplicação, Técnicas | 38 |
| 3.6 Vantagens e Desvantagens | 44 |
| 3.7 Contra Indicações..... | 47 |
| 4. Aplicação da toxina botulínica em indivíduos com sialorreia..... | 48 |
| III. CONCLUSÃO..... | 51 |
| IV. BIBLIOGRAFIAS | 53 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Glândulas Major (Adaptado de Clarence T. Sasaki, MD jan/2020).. | 22 |
| Figura 2 – Principais Glândulas salivares (Adaptado de Clarence T. Saaki, MD jan/2020)..... | 23 |
| Figura 3- Estrutura de BoNT-A. (Adaptado de Tighe & Schiavo, 2013)..... | 32 |
| Figura 4- Liberação normal do neurotransmissor. (Adaptado de Sposito, 2009) | 34 |
| Figura 5- Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob ação da toxina botulínica. (Adaptado de Sposito, 2009)..... | 34 |
| Figura 6- Para ambos os sistemas a acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor da sinapse pré-ganglionar (1). A acetilcolina é o neurotransmissor da sinapse pós-ganglionar no braço parassimpático e das fibras do braço ortossimpático nas nas glândulas sudoríparas écrinas (2, A). Todas as outras sinapses pós-ganglionares (B) do braço ortossimpático são noradrenérgicas (NA). Ambas as vias NA e ACh (NA+ACh) estão envolvidas na transmissão pós-ganglionar no nível da suprarrenal. (Adaptado de Aoki, 2001). | 36 |
| Figura 7 – Uso da ultrassonografia para localização das glândulas e aplicação da toxina botulínica. (Adaptado de Costa & Ferreira, 2008)..... | 40 |
| Figura 8 – Pontos de aplicação da toxina nas glândulas parótida e submandibular (Adaptado de Barbero et al., 2016)..... | 44 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1- Causas da Sialorreia. (Adaptado de Meningaud et al., 2006) | 16 |
| Tabela 2 – Comparação dos tipos de intervenção para sialorreia (Adaptado de Lisboa Corso et al., 2011) | 20 |
| Tabela 3 - Funções da Saliva (Adaptado de Falcão et al., 2013; Nieuw Amerongen & Veerman, 2002) | 25 |
| Tabela 4 – Tipos de Txbo para cada local de aplicação aprovado pela FDA (Adaptado de Whitcup, 2021) | 30 |
| Tabela 5 – Contra indicações do uso da toxina botulínica. (Adaptado de Rizzatti-Barbosa et al., 2017) | 47 |

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh – Acetilcolina

BoNT – Neurotoxina Botulínica

DP - Doença de Parkinson

EAs – Efeitos Adversos

ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica

Hc - domínio de ligação

Hn - domínio de translocação

LC - Domínio catalítico de cadeia leve

LB – Lesão Cerebral

NAbs – Anticorpos Neutralizantes

PC - Paralisia Cerebral

SNAP-25 - Proteína de membrana associada ao sinaptosomal de 25 kDa;

SNARE - receptor de proteína de ligação à proteína de fusão sensível a N-etilmaleimida solúvel;

SNA – Sistema Nervoso Autónomo

SNC – Sistema Nervoso Central

Txbo – Toxina Botulínica

USG - Ultrassonografia

VAMP - proteína de membrana associada a vesículas

I. INTRODUÇÃO

A sialorreia é um aumento involuntário e passivo do fluxo salivar além das bordas da boca devido à incapacidade de processar as secreções orais (Beale & Madani, 2006; Varga, 2012).

Em crianças até os 4-6 anos, a hipersalivação é considerada normal devido ao início da dentição, a troca de dentição, fase de maturação da cavidade oral, porém após esse período já é considerado patológico.

Quando patológica, a sialorreia pode acontecer devido a doenças neuromusculares, hipersalivação e alterações na anatomia oral. Pode impactar negativamente a saúde e a qualidade de vida, principalmente em indivíduos com distúrbios neurológicos crônicos.

Aproximadamente 70% das pessoas que possuem deficiência neuropsicomotora apresentam sialorreia, os mais comuns a Paralisia Cerebral (PC), Doença de Parkinson (DP), e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Em crianças, a causa mais comum de sialorreia é a PC, a afetar de 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 (Beale & Madani, 2006; Holsinger & Bui, 2007; Strick et al., 2004; Varga, 2012).

As neurotoxinas botulínicas atuam nos terminais nervosos para prevenir a exocitose. São usadas clinicamente para o tratamento de vários distúrbios caracterizados por hiperexcitabilidade de terminais nervosos periféricos e síndromes hiper secretoras (Dressler & Benecke, 2007).

As toxinas botulínicas A e B estão associadas a uma redução significativa na frequência e gravidade da salivação, tanto nos distúrbios neurológicos gerais quanto em crianças com paralisia cerebral. Apenas a toxina botulínica A e B foram associadas a efeitos terapêuticos significativos na DP (Sridharan & Sivaramakrishnan, 2018).

A Toxina Botulínica diminui a hipersalivação ao diminuir a liberação de acetilcolina nas junções neuro secretoras. Além da eficácia, a segurança e a tolerabilidade da TxBo A devem ser consideradas. Os doentes dos estudos coletados nesta revisão apresentaram nenhum ou baixos efeitos adversos durante os tratamentos.

Devido ao grande número de indivíduos que sofrem desta patologia, e por ser um método prático e de fácil tratamento que ainda é pouco conhecido e divulgado, o estudo sobre este tema foi escolhido para ser descrito através de uma revisão de literatura, utilizando a toxina botulínica como meio terapêutico para substituir tratamentos mais impregnados como ingestão de anticolinérgicos com limitações em idosos; radioterapia para região de glândula salivar, que aumenta a incidência de neoplasias; remoção cirúrgica de uma ou mais glândulas salivares, colocando os indivíduos em risco para anestesia geral e complicações inerentes ao procedimento cirúrgico.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Sialorreia

1.1 Conceito

Estudos mostram que a Sialorreia é um excesso de fluxo salivar, uma quantidade considerada acima do normal (NICARETTA et al., 2013). O excesso de saliva é comum em bebês, porém desaparece com a maturação da cavidade oral entre os 15 a 36 meses, com o fim da erupção da dentição decídua, e é considerada patológica quando permanece após os 4 anos (A. A. Lakraj et al., 2013).

1.2 Etiologia

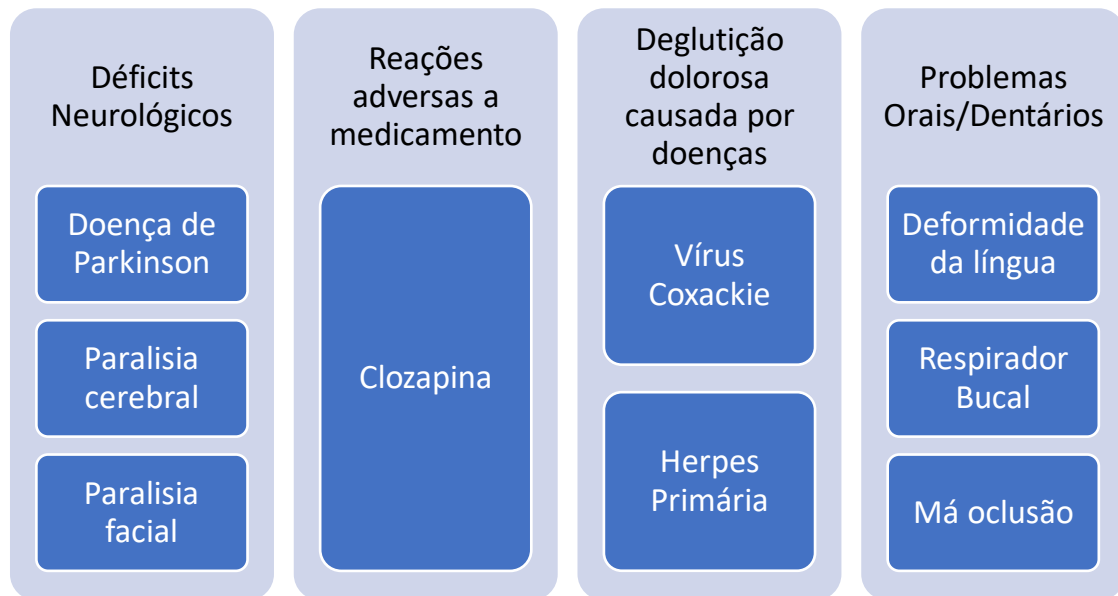
Estudos apontam que quando anormal, a hipersalivação pode acontecer por alterações da anatomia oral, hipersecreção salivar e doenças neuromusculares (Morales Chávez et al., 2008).

A sialorreia está principalmente ligada a hipersalivação idiopática, induzida por drogas ou relacionada a uma deficiência no mecanismo de controle coordenado das musculaturas orofaciais e palatolinguais a causar a inibição do início do reflexo da deglutição e como consequência faz com que a saliva da boca não chegue à orofaringe (Garrett & Proctor, 1998).

Proulx e colaboradores (Proulx et al., 2005) relatam ainda que, mesmo os indivíduos que não sofrem de hipersalivação podem sofrer de baba, por exemplos doentes com deficiência neurológica como a DP, pois resulta em uma má deglutição e leva ao acúmulo de saliva na região anterior da boca.

A sialorreia pode estar ligada a síndromes neurológicas, como a Esclerose Lateral Amiotrófica, paralisia cerebral, doença de Parkinson; ou efeito adverso de alguma medicação, problemas orais, entre outras (A. Lakraj et al., 2013; Meningaud et al., 2006) [Tabela 1].

Tabela 1- Causas da Sialorreia. (Adaptado de Meningaud et al., 2006)



Chahuán e colaboradores (Chahuán et al., 2021) agruparam as causas de sialorreia em três categorias:

1. causadas por disfunção neuromuscular/ sensorial em casos normalmente de deficiência mental, paralisia cerebral, DP, paralisia pseudobulbar e AVC;
2. causadas por hipersecreção, frequentemente associado a inflamação, a fármacos como tranquilizantes e anticonvulsivantes, neuroléptico, exposição tóxica ao mercúrio; e/ou
3. associado alterações anatômicas como em caso de macroglossia, incompetência oral, má oclusão dentaria, problemas de ortodontia (Chahuán et al., 2021; Dressler, 2013; Miranda-Rius et al., 2015)

Lakraj e colaboradores dizem que a sialorreia pode ocorrer, sozinha ou mais causas associadas, devido aumento do nível na produção de saliva, uma função fundamentalmente da via eferente do sistema nervoso parassimpático; a falha na eliminação da saliva da cavidade oral, como acontece na disfagia e deficiência de postura que levam à flexão cefálica exagerada (A. Lakraj et al., 2013).

As atividades das glândulas parótidas nos indivíduos com DP foram analisadas por meio do exame de cintilografia de glândulas salivares e a conclusão foi que a sialorreia ocorreu pelo aumento da velocidade de sua excreção e não pelo aumento da produção de saliva (Nicaretta et al., 2008). Já o autor (Cardoso, 2018), sugeriu que a

sialorreia é um conjunto, que acontece tanto pelo aumento da produção de saliva quanto pelo comprometimento da deglutição e a postura cervical.

1.3 Consequências

A Sialorréia, mesmo que apresente baixo risco de vida, acarreta inúmeras consequências negativas para aqueles que sofrem de doenças neurológicas crônicas, tanto físicas como psicossociais a afetar diretamente na qualidade de vida do doente (Crysdale et al., 2006a; Morales Chávez et al., 2008).

Morales e colaboradores apontam que as consequências da sialorreia incluem a dificuldade de higiene, ampliação das infecções periorais e orais, , dermatite facial, trocas de roupa frequente, odor fétido, danos de materiais escolares, alteração da fala e da mastigação, isolamento social, perda de fluidos e eletrólitos, risco de aspiração. Essas consequências geram uma repercussão não apenas na vida do doente, como na vida dos familiares e cuidadores (Morales Chávez et al., 2008).

1.4 Diagnóstico

No estudo do autor Chaudhuri e colaboradores afirmou-se que o método para diagnosticar a sialorreia é muito diversificado. Inclui a medição da quantidade de saliva excretada, escalas subjetivas ou questionários validados como, por exemplo, Questionário de Sintomas Não Motores para DP (Chaudhuri et al., 2006).

Já neste estudo Falcão e colaboradores dizem que para diagnosticar a sialorreia, assim como qualquer padrão de anormalidade da saliva utiliza-se um exame chamado de sialometria. Esse exame avalia a característica da saliva, em relação ao seu volume(ml)/tempo(min), fluxo, coloração, viscosidade, quantidade etc. (Falcão et al., 2013).

O exame pode ser feito coletando saliva total ou de uma glândula específica; com estímulo mecânicos, ou gustatório, ou absorção e sem estímulo que podem ser por drenagem passiva, drenagem ativa, sucção ou absorção. A saliva de glândula específica é coletada diretamente do ducto excretor, elas se originam de glândulas individuais e são utilizadas para identificar patologias específicas. A saliva total classifica-se como um

fluido misto e é frequentemente usada para estudar patologias sistêmicas, porque provém principalmente de glândulas maiores e menores. A saliva total é um complexo de secreções multiglandulares, composto por saliva, metabólitos bacterianos, células epiteliais descamadas, muco salivar, microrganismos, leucócitos alimentares, fluidos nasais e faríngeos (Falcão et al., 2013).

O autor afirma que existem diversos métodos para se avaliar a quantidade do fluxo salivar, porém diz ainda que na prática clínica o mais utilizado sem estímulo é o método de escoamento passivo, o qual o fluido salivar escorre passivamente da cavidade oral para um reservatório graduado em um período de 5 minutos. Já para avaliar na presença de estímulo o mais utilizado é o mecânico, o qual pedimos ao doente para mastigar uma goma, por exemplo, e cuspir a saliva no reservatório graduado durante período de 5 minutos (Navazesh & Kumar, 2008).

A sialometria também pode ser realizada através da coleta salivar por meio de rolos de algodão. Os rolos de algodão são previamente pesados em uma balança de precisão e depois inseridos no assoalho bucal do doente e deixado de dois a cinco minutos, após esse tempo os rolos de algodão são pesados em uma balança de precisão novamente e comparados com o valor anterior à coleta. O resultado é obtido através da diferença do peso referido pré exame e pós o exame (Clernnesen, 1988; Korn et al, 2002).

1.5 Opções de Tratamento

As opções de tratamento da sialorreia consistem na redução da quantidade de saliva, com boa relação risco x benefício (Cheng et al., 2019; A. A. Lakraj et al., 2013; Mazlan et al., 2015; Nicaretta et al., 2013).

De acordo com a literatura, a sialorreia é um estado multifatorial e com isso possui diversos tratamentos para seu controle, uns mais invasivos e outros minimamente invasivos. Dentre os tratamentos mais abordados na literatura estão o uso de medicamentos com efeito anticolinérgico, radioterapia, laserterapia, medicamento anti refluxo, cirurgia através da remoção de glândulas salivares sendo invasivas, a trazendo muitos efeitos colaterais ao doente. Já nos procedimentos considerados minimamente

invasivos encontramos a aplicação de toxina botulínica, foto coagulação e acupuntura. (Sposito & Teixeira, 2013; van der Burg et al., 2006).

(Lisboa Corso et al., 2011) Lisboa Corso e colaboradores numa revisão sistemática compara sete artigos com alguns dos tipos de intervenção, resultados e efeitos adversos para o tratamento da sialorreia em doentes neurológicos [Tabela 2]. Um autor compara a toxina com o uso de um placebo (Alrefai et al., 2009), outro autor já compara com escopolamina, que é um fármaco com substância anticolinérgica (Jongorius, van den Hoogen, et al., 2004). (Banerjee et al., 2006; Savarese et al., 2004) mostraram a aplicação direta da toxina nas glândulas salivares. Um artigo de (Johnson et al., 2004) mostra o efeito do "ISMAR" para controlo da sialorreia, que é um aparelho intraoral estabilizador que promove o vedamento labial e mobilidade da língua. (Puraviappan et al., 2007) fala sobre o tratamento cirúrgico a fazer o realojamento dos ductos. (Hoon et al., 2001) autor do tratamento com uso de Artane que também é uma substância anticolinérgica para tratamento da sialorreia.

Tabela 2 – Comparação dos tipos de intervenção para sialorreia (Adaptado de Lisboa Corso et al., 2011)

| Autor/ano | Intervenção | Resultados | Efeitos Colaterais |
|------------------------------|--|---|--|
| Alrefai AH, et al /200912 | ToxB. A x Placebo em glândula parótida | Grupo com ToxB. A: melhora na gravidade e freqüência da sialorréia com altas doses | Sem efeitos colaterais |
| Puraviappan P, et al /200713 | Realocação bilateral do ducto submandibular | Melhora na gravidade da sialorréia em 87,5% e 100% de satisfação | Rânula, sialodenite |
| Banerjee KJ, et al /200614 | Aplicação de ToxB. A direto nas glândulas submandibular e parótidas | Melhora significativa na freqüência e severidade da sialorréia, melhora na qualidade de vida e redução das trocas de babadores por dia | Lábios secos |
| Johnson HM, et al /200415 | Efeito do uso do “ISMAR” na melhora da sialorréia, do comer e do beber | Melhora na freqüência e severidade da sialorréia, assim como no comer e beber | Intolerância ao uso do aparelho (nervosismo, choro, mordedura, etc) |
| Savarese R, et al /200416 | o Uso de TBA na glândula submandibular para melhora da sialorréia | Melhora significativa na freqüência e severidade da sialorréia, assim como diminuição da produção salivar e número de babadores usados | Sem efeitos colaterais |
| Jongerius PH, et al /200417 | Comparação de uma única dose de TBA na glândula submandibular X escopolamina na sialorréia | Ambos apresentaram melhora na freqüência e gravidade da sialorréia, porém a escopolamina apresentou mais efeitos colaterais (82.2%) | Escopolamina: xerostomia, sonolência, agitação, visão borrada, confusão; TBA: dificuldade deglutição, quadro gripal < 2 dias |
| Hoon Jr AH, et al /200118 | Uso de Artane nas funções de membros superiores e inferiores, linguagem e sialorréia | Melhores resultados para funções de membros superiores e linguagem, se administrado o mais precoce possível e com razoável resposta na sialorréia | Constipação, irritabilidade, dificuldade de deglutição, diminuição dos movimentos em membros inferiores |

São inúmeros os meios de tratamento para sialorreia citadas acima na literatura, dentre todos, alguns trabalhos discutem sobre a terapia multidisciplinar, envolvendo uma combinação de profissionais de diferentes áreas, como fisioterapia, medicina com experiências complementares a fim de garantir uma melhor resposta para a doença.

A presente Revisão Sistemática abordarei mais a fundo sobre o tratamento com o uso da TxBo.

2. Saliva

A saliva lubrifica dentes e mucosa e forma um delgado filme, é constituída não só pela saliva glandular, mas também pelas secreções rinofaríngeas, fluido gengival e possui uma grande variedade de constituintes que lhe conferem a proteção tanto ao nível bucal como digestivo.

A saliva é formada no sistema ácino-canalicular por processos fisiológicos de secreção, reabsorção e excreção, em que estão envolvidos mecanismos bioquímicos complexos ainda mal esclarecidos nalguns aspectos

As glândulas salivares secretam em média de 1 a 1,5 litros de saliva a cada 24 horas, num indivíduo sem patologias identificadas, sendo 90% da secreção proveniente das glândulas parótidas e submandibulares e outros 10% das glândulas sublinguais. (Glickman & Deaney, 2001).

A saliva também possui uma capacidade tampão, alcançada pela presença de iões bicarbonato e fosfato, que permite manter um pH entre 6 e 7 (depende das mudanças no fluxo salivar). A presença dessa capacidade tampão previne a colonização por microrganismos potencialmente patogénicos, pois remove as condições favoráveis ao seu desenvolvimento e auxilia na neutralização e eliminação de ácidos produzidos por microrganismos produtores de ácidos, a evitar a desmineralização do esmalte dentário. Isso permite manter a integridade físico-química do esmalte modelando sua remineralização e desmineralização. (Ekström et al., 2017; Graphics Inc, 2008)

2.1 Glândulas Salivares

2.1.1 Glândulas Major ou Principais

As glândulas salivares major ou principais abrangem glândulas submandibulares, glândulas parótidas, e as glândulas sublinguais. Essas glândulas são as principais na secreção salivar, a qual tem uma grande importância na digestão,

lubrificação, manutenção da homeostase no corpo humano e na imunidade (Holsinger & Bui, 2007).

A glândula parótida (Figura 1) é a maior delas, apresenta a maior produção de saliva, 65% da produção total diária. Em repouso é responsável por cerca de 23% da produção de saliva. Localiza-se ao longo da superfície posterior da mandíbula, na região pré-auricular e é dividida pelo nervo facial em lobo superficial e lobo profundo. A secreção na parótida é essencialmente serosa (Varga, 2012).

A segunda maior glândula salivar é glândula submandibular (Figura 2) por ser responsável por 25% da saliva total produzida diariamente. Em repouso ela é a maior responsável pela produção de saliva, cerca de 65% da saliva total. Localiza-se no triângulo submandibular, póstero lateral ao músculo milohióideo, e possui uma secreção mista, porém predominantemente seroso, já que 10% das suas células são mucosas (Varga, 2012).

A glândula sublingual (Figura 2) é a menor das três e situa-se no assoalho anterior da boca (Afzelius et al., 2016). É responsável apenas por cerca de 5% do total da produção de saliva e, apesar da secreção mista assim como a glândula submandibular, a sua secreção predominante é mucoso, que junto com as glândulas salivares menores, têm uma importante função na manutenção da camada de mucina, que reveste a mucosa oral (Beale & Madani, 2006).

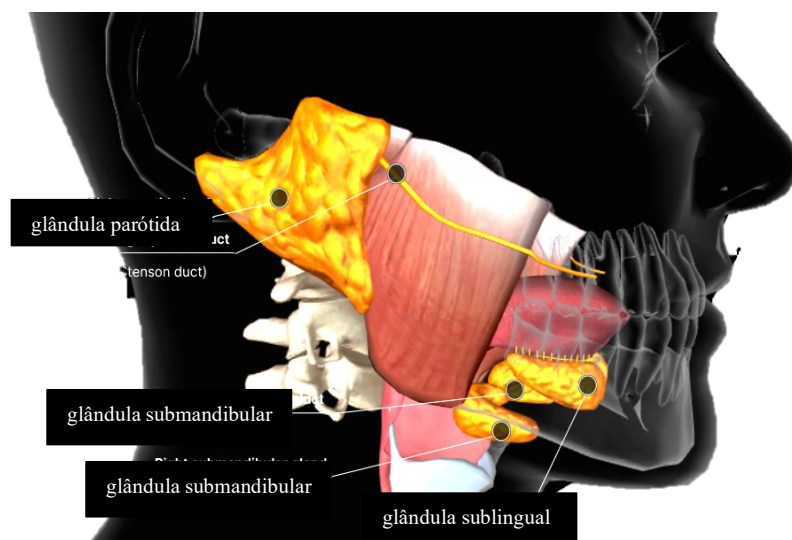


Figura 1 – Glândulas Major (Adaptado de Clarence T. Sasaki, MD jan/2020)

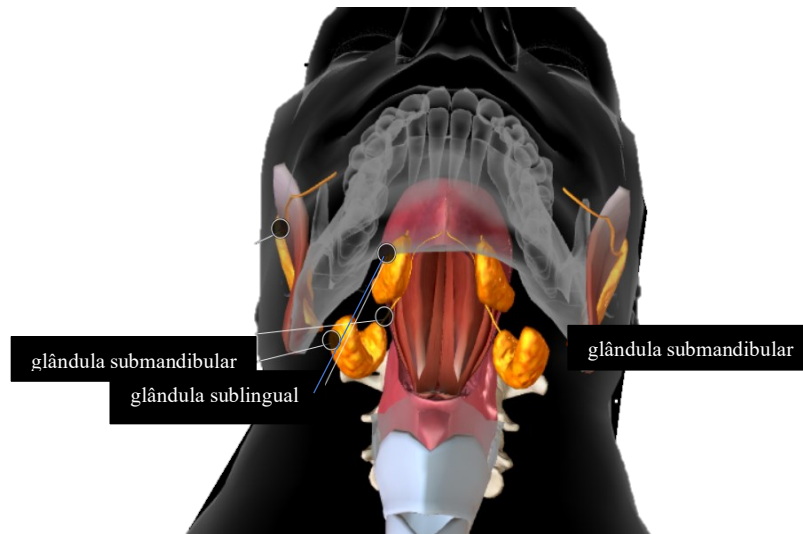


Figura 2 – Principais Glândulas salivares (Adaptado de Clarence T. Saaki, MD jan/2020)

2.1.2 Glândulas Minor ou Acessórias

As glândulas salivares menores ou acessórias (GSM) estão espalhadas por toda a superfície da mucosa, nas regiões labiais, bucais, linguais e do palato. Além da cavidade oral também são encontradas na laringe, traquéia, seios peri-nasais, brônquios, faringe (Strick et al., 2004). Diferencialmente das glândulas salivares maiores (major), as glândulas salivares menores apresentam apenas um ducto de drenagem simples cada uma e não um sistema de ductos de drenagem (Holsinger & Bui, 2007).

A saliva é 10% secretada pelas glândulas sublinguais e glândulas menores e 90% secretada pelas glândulas parótida e submandibular. Em contraste com as glândulas maiores, o processo secretor das glândulas menores é muito menos dependente do controle neuronal. Elas secretam continuamente e espontaneamente um pequeno volume de saliva, mesmo à noite durante o sono, quando as glândulas maiores estão em repouso. A glândula sublingual e as glândulas salivares menores são principalmente mucinosas, assim sendo de igual importância no depósito de mucina sobre as mucosas onde se encontram. Além disso, as glândulas sublinguais possuem ácinos mucosos com semilunares serosos e secretam uma saliva muito viscosa (Varga, 2012).

2.2 Composição e Importância da Saliva

A saliva tem uma importante função no diagnóstico de doenças além de suas funções fisiológicas. Sua composição inclui eletrólitos (sódio, cálcio, magnésio, bicarbonato e fosfato), proteínas (mucinas, imunoglobulinas), enzimas e outros componentes, motivo por qual a saliva tem demonstrado ser ótima alternativa nas análises clínicas (Lawerence, 2002).

Os componentes da saliva apresentam um carácter multifuncional, diferentes componentes podem desempenhar a mesma função e um componente pode desempenhar várias funções. Bicarbonato, fosfato e uréia ajudam a regular o pH e a capacidade tampão da saliva; mucinas e outras glicoproteínas aumentam a viscosidade da saliva, promovem a fixação e ajudam a remover os microorganismos orais, que também ajudam a regular o metabolismo da placa bacteriana; cálcio, fosfatos e algumas proteínas juntos atuam como factores indissolúveis e regulam os processos de desmineralização e remineralização dos dentes; as proteínas, imunoglobulinas, enzimas têm efeitos antibacterianos (Bavikatte et al., 2012; Nieuw Amerongen & Veerman, 2002) [Tabela 3].

O uso da saliva para avaliar o risco de cárie, medindo sua capacidade tamponante e conteúdo bacteriano, vem sendo estudado há muitos anos (Spielmann & Wong, 2011). Atualmente, a saliva também é utilizada para o diagnóstico de doenças. Avanços na ciência e tecnologia descobriram biomarcadores salivares específicos para muitas condições clínicas como cancro, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, diabetes, HIV, doenças com bolhas e psoríase (Javaid et al., 2016; Martina et al., 2020).

Tabela 3 - Funções da Saliva (Adaptado de Falcão et al., 2013; Nieuw Amerongen & Veerman, 2002)

| | | |
|---------------------------------|--------------------------------|---|
| F U N Ç Õ E S | Reparação Tecidual | Cicatrização da mucosa bucal, gástrica e da orofaringe |
| | Proteção | Lubrificação, Impermeabilização, Lavagem, Formação de película |
| | Tamponamento | Manutenção do pH e Neutralização da acidez |
| | Digestão | Formação do bolo alimentar, Neutralização, Digestão do amido, proteínas e lípidos |
| | Gustação | Solubilização de moléculas e Maturação dos botões gustativos |
| | Ação Antimicrobiana | Barreira, Anticorpos, Atividade antiviral, Atividade antifúngica |
| | Integridade do Dente | Maturação do esmalte, Proteção contra desmineralização, Remineralização |
| | Sistema de Defesa antioxidante | Evita a formação de radicais livres, elimina os existentes e repara os danos causados |

2.3 Bioquímica e Mecanismo da Saliva

A saliva é formada de água (99%), e o outro 1% é o resultado de uma mistura de compostos orgânicos e compostos inorgânicos.

Os compostos inorgânicos são sobretudo eletrólitos fracos e fortes como o potássio, o bicarbonato, o cálcio, o sódio, o cloreto, o magnésio e os fosfatos. Em pequena quantidade ainda pode apresentar fluoreto (Graphics Inc, 2008).

Já os compostos orgânicos são formados por proteínas (glicoproteínas, enzimas, imunoglobulinas, alguns polipeptídeos) e mucopolissacarídeos (Graphics Inc, 2008; Varga, 2012).

A salivação é induzida pelo paladar, mastigação e mecanossensibilização oral. Os sinais mediados neuralmente são transmitidos para o SNC através de nervos sensoriais aferentes, enquanto os sinais para as glândulas salivares são transmitidos pelos nervos autónomos parassimpáticos e simpáticos. A secreção da glândula parótida é fortemente influenciada pela mastigação, enquanto os diferentes odores associados aos alimentos podem causar secreção das glândulas submandibulares/sublinguais. A saliva também é secretada em resposta à estimulação quimiossensorial trigeminal dos canais de potencial receptor transitório (TRP) V1 e TRPM8 por agonistas (Lima et al., 2016; Varga, 2012).

A estimulação autonómica parassimpática, principalmente por meio da ativação do receptor colinérgico muscarínico M3 e, em menor grau, M1, envolve um sistema de transdução de sinal que aumenta os níveis de Ca^{2+} intracelular. O aumento dos níveis de Ca^{2+} intracelular leva à abertura de canais de Cl^- na membrana apical e à subsequente secreção de Cl^- intraluminal. Depois disso, o Na^+ passa por junções apertadas permeáveis a cátions nas células acinares para manter a eletro neutralidade devido à eletronegatividade causada pela secreção de Cl^- . A secreção de NaCl então cria um gradiente osmótico nos ácinos que remove a água do suprimento sanguíneo. Portanto, saliva primária (inicial) a qual é secretada no lúmen incide em um fluido com uma isotonicidade similar à encontrada no plasma. Tais composições são modificadas no sistema de tubulação de acordo com a seguinte hipótese de duas etapas. Portanto, ao decorrer da passagem da saliva por esses ductos, as concentrações de eletrólitos iram apresentar diversas mudanças devido ao transporte de íons. Embora a principal secreção

da saliva seja o ultrafiltrado plasmático e, portanto, isotônica, a reabsorção é dependente de energia de Na^+ e de Cl^- no sistema ductal salivar e a baixa permeabilidade do epitélio ductal à água tornam a secreção salivar final significativa hipotônica. Essa hipotonicidade, todavia, promove a percepção do paladar; o fluxo de bicarbonato é responsável pelo efeito tampão, enquanto o fluxo de cálcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{3-}) permite a integridade mineral do dente (Lima et al., 2016).

A excitação simpática via receptores beta-adrenérgicos induz exocitose, portanto diminuição do fluido secretado. Com a ativação desses recetores irá ocorrer um aumento dos níveis intracelulares de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), que é um segundo mensageiro para secreção de amilase. A proteína quinase A (PKA) ativada por cAMP tem sido descrita cujos alvos, embora não totalmente definidos, regulam a libertação de seu conteúdo granular secretado. O conteúdo libertado também é conhecido por conter várias proteínas que são exclusivas da saliva e têm funções biológicas que são particularmente importantes para a homeostase oral (Lima et al., 2016).

3. Toxina Botulínica

3.1 História

A Toxina Botulínica é uma potente neurotoxina produzida por uma agressiva bactéria, *Clostridium botulinum*. Uma bactéria gram positiva, anaeróbica. A bactéria foi descoberta no final do século XVIII devido a inúmeras mortes após uma intoxicação alimentar na Alemanha, foram os primeiros surtos endêmicos divulgado de botulismo com origem alimentar, apontado de "envenenamento de salsicha" na Europa. (Aparecida De Souza et al., 2016).

Justinus Kerner ligou as mortes por intoxicação a venenos encontrados em salsichas defumadas. Ele concluiu que o veneno interfere na excitabilidade motora e no sistema nervoso autónomo. Em 1817–1822 Kerner fez os primeiros experimentos com animais, descreveu metodicamente seus efeitos clínicos e considerações teóricas sobre o possível uso terapêutico e sugeriu múltiplos usos potenciais da TxBo na medicina, principalmente para o tratamento de doenças originárias do sistema nervoso central, o que agora vem ser demonstrado por meio de novas pesquisas. (*The Integration of an Idea*, 2004; Wenzel, 2004)

Em 1919 dois tipos de *Bacillus botulinus* que até então não tinham recebidos suas atuais designações de subtipos sorológicos foram designados tipos A e B por Georgina Burke, na Universidade de Stanford (Burke, 1919).

Em 1922, Bengston identificou o tipo C nos EUA. No mesmo ano Seddon identificou o mesmo tipo na Austrália. O tipo D e o tipo E foram caracterizados alguns anos depois, tipo D nos EUA em 1928 por Meyer e Gunnison e o tipo E na Ucrânia em 1936 por Bier (Geiges, 2002; Whitcup, 2021)

As toxinas do tipo F e do tipo G foram identificadas em 1960 na Escandinávia por Moller e Scheibel e em 1970 na Argentina por Gimenez e Ciccarelli (Geiges, 2002; Gunn, 1979).

Em 1949, Burgen e seus colegas (Burgen et al., 1949) em Londres descreveu sobre a ação da toxina botulínica na libertação de acetilcolina na junção neuromuscular. Em 1992, (G. G. Schiavo et al., 1992) descobriram que as toxinas tetânicas e botulínicas são metaloproteases específicas das proteínas SNARE. Durante os últimos 15 anos,

descobertas adicionais sobre os mecanismos moleculares responsáveis pelo efeito da toxina botulínica foram contribuídas por vários grupos de cientistas (Erbguth, 2008).

Em 1980, a toxina foi usada pela primeira vez em humanos para tratamento não-cirúrgico como cura do estrabismo por Alan Scott, que depois se estendeu para as contrações segmentares, outros movimentos anormais e tremores (Carruthers, 2003; *The Integration of an Idea*, 2004).

Desde a aprovação da onabotulinumtoxinA pela FDA dos EUA para estrabismo e blefaroespasma em 1989, houve muitas aprovações adicionais da FDA para o uso da onabotulinumtoxinA para outras indicações e para outros produtos de toxina botulínica tipo A e um produto de toxina botulínica tipo B (Whitcup, 2021) [Tabela 4].

Em 1997 Bushar apoiou a injeção da toxina botulínica na glândula parótida para o tratamento da sialorreia. Desde então alguns estudos mostram evidências de que o sorotipo A e B são muito eficazes, com poucos efeitos colaterais em várias doenças, principalmente na ELA e na DP. (Chinnapongse et al., 2012 ; Gómez-Caravaca et al., 2015 ; Møller et al., 2011)

Em 2018 a FDA aprovou o uso Incobotulinumtoxin A (Xeomin) em pacientes com Sialorreia.

Tabela 4 – Tipos de Txbo para cada local de aplicação aprovado pela FDA (Adaptado de Whitcup, 2021)

| Toxina botulínica (nome comercial) | Indicação abreviada | Aprovação pela FDA (ano) |
|--|---|-----------------------------|
| Abobotulinumtoxin A (Dysport) | Distonia cervical | 2009 |
| | Linhas glabelas | 2009 |
| | Espasticidade do membro superior adulto | 2015 |
| | Espasticidade do membro inferior adulto | 2017 |
| Incobotulinumtoxin A (Xeomin) | Distonia cervical | 2010 |
| | Linhas glabellares | 2011 |
| | Espasticidade do membro superior adulto | 2015 |
| | Sialorreia | 2018 |
| OnabotulinumtoxinA (Botox e Botox cosméticos) | Estrabismo | 1989 |
| | Distonia Cervical | 2000 |
| | Linha Glabela | 2002 |
| | Enxaqueca crónica | 2010 |
| PrabotulinumtoxinA-xvfs (Jeuveau) | Linha glabela | 2019 |
| RimabotulinumtoxinB (Myobloc) | Distonia cervical | 2000 |

Globalmente, os três produtos TxBo-A mais comumente usados comercialmente são: Dysport® (toxina abobotulínica A), Xeomin® (toxina incobotulínica A) e Botox® (toxina onabotulínica A). Além deste, existem outros três produtos TxBo-A em Portugal,

nomeadamente Azzalure®, Vistabel® e Bocouture®, gerados por diversos laboratórios (Rizzatti-Barbosa et al., 2017).

3.2 Tipos e Estrutura da Neurotoxina Botulínica

Existem sete sorotipos (BoNT/A–BoNT/G), mas os tipos A, B e E são os sorotipos comumente envolvidos em doenças humanas e são os três sorotipos aprovados ou em desenvolvimento para tratar doenças humanas.

A sorotipagem é uma maneira clássica de distinguir produtos biológicos com base em se os antissoros policlonais induzidos por uma entidade podem reconhecer/neutralizar uma segunda entidade (Rossetto et al., 2014; G. Schiavo et al., 2000).

Atualmente três tipos de toxina tipo A e uma toxina tipo B são aprovadas pela FDA para fim terapêutico da sialorreia. (Guidubaldi et al., 2011)

A toxina Botulínica tipo A tornou-se com os anos o recurso terapêutico de melhor escolha para as patologias derivadas de hiperatividade com origem nos terminais nervosos colinérgicos periféricos, principalmente devido ao seu tempo de duração de ação. As toxinas tipo B, E e F possuem efeitos similares, porém com curto tempo de duração e com isso seria necessário doses maiores, o que poderia desencadear respostas imunológicas. A toxina tipo C também possui uma ação semelhante à do tipo A, porém tem maior risco de um efeito citotóxico ao neurónio motor (Morbiato et al., 2007).

Estudos mostraram que apenas com injeção de Txbo A e B obteve-se comprovação suficiente para recomendação clínica no tratamento do distúrbio que afeta a quantidade de saliva produzida decorrente, por exemplo, da DP sendo considerada eficaz (Seppi et al., 2011).

Em um estudo clínico realizado por (Guidubaldi et al., 2011) em pacientes com ELA e DP, comprovou que ambas as formulações tanto TxBo-A quanto TxBo-B resultaram melhorias subjetivas e objetivas em todos os indivíduos que apresentavam sialorreia e que foram submetidos a injeções guiadas por ultrassom.

Cada sorotipo de BoNT é sintetizado como única cadeia polipeptídica com uma massa molecular de cerca de 150 kDa. Esta proteína é clivada por clostrídios ou proteases teciduais em: cadeia leve (LC) de 50 kDa e cadeia pesada (HC) de 100 kDa. A

cadeia leve e a cadeia pesada estão unidas por uma ponte dissulfeto intercadeias essencial e um segmento de proteína mal estruturado, chamado de cinturão, que se estende do HC e envolve o LC (Montal, 2010; Rossetto & Montecucco, 2008) [Figura 3].

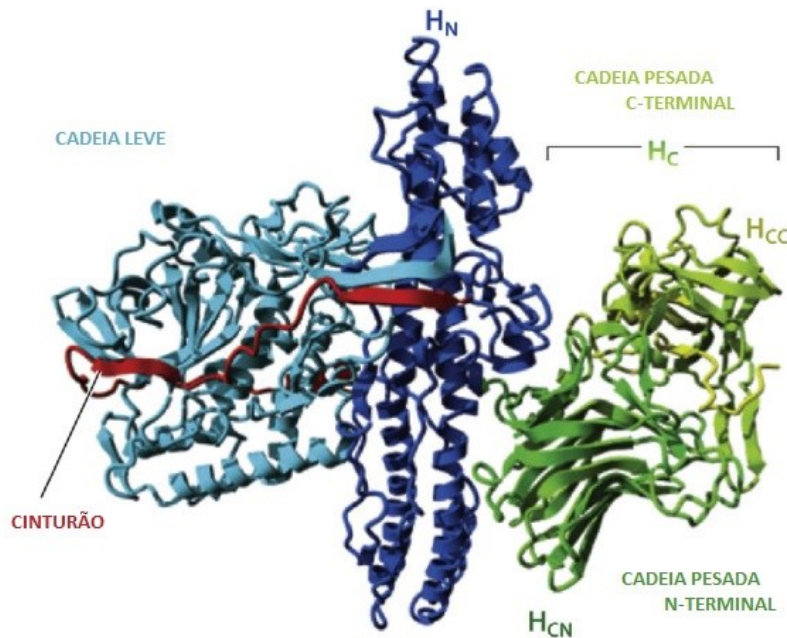


Figura 3- Estrutura de BoNT-A. (Adaptado de Tighe & Schiavo, 2013)

Os autores (Guidubaldi et al., 2011) realizaram um estudo comparando os sorotipos A e B na sialorreia. Neste estudo, eles argumentam que o tipo BTXB é mais adequado para o tratamento de distúrbios secretores, como demonstrado pela afinidade entre BTXB/B e neurónios pós-ganglionares e o receptor M3, responsável pela salivação. Além disso, ao comparar a latência entre os sorotipos, o BTX/B teve um período de incubação menor de 3 a 6 dias em relação ao BTX/A, o que pode ser explicado pela difusividade de cada sorotipo; o primeiro mês na escala de medida de salivação teve melhores resultados. TxBo/B teve maior difusão que TxBo/A, o que poderia explicar a menor latência.

3.3 Mecanismo de Ação

O sistema nervoso parassimpático inerva as glândulas salivares e é responsável pela libertação de acetilcolina. A ACh estimula a secreção de saliva, logo se

a libertação da ACh for inibida, a estimulação colinérgica das glândulas é inibida o que acarreta a menor produção de saliva. A TxB_o actua nas terminações nervosas e bloqueia a exocitose da vesícula sináptica nas membranas pré-sinápticas dos nervos parassimpáticos (Bhayani & Suskind, 2008; Chinnapongse et al., 2012b).

A salivação é controlada pelo sistema nervoso autónomo e atua em um complexo de sinapses simpáticas (modulador de componentes) e parassimpáticas (libertação de acetilcolina). Por esse motivo, os principais medicamentos para o tratamento da salivação são os anticolinérgicos: atropina, biperideno, escopolamina, brometo de ipratrópio etc. (Crysdale et al., 2006b)

A TxB_o é uma molécula única que pode desempenhar múltiplas funções na busca de seu objetivo, ou seja, a inibição da neurosecreção (G. Schiavo et al., 2000).

A cadeia pesada da TxB_o tem dois domínios funcionais: o domínio terminal C vai se ligar aos receptores terminais dos nervos periféricos; e o domínio terminal N que participa da fase de translocação da cadeia leve para o citoplasma da célula nervosa. As cadeias leves, apresentam actividade catalítica, funcionando como uma metaloproteinase zinco dependente que inibem a libertação do neurotransmissor ACh nas sinapses colinérgicas por meio da clivagem da proteína SNARE (receptores para ligação do fator solúvel sensível a N-etilmaleimida) levando ao bloqueio da neurotransmissão parassimpática (Peck et al., 2017).

A intoxicação por TxB_o envolve um mecanismo de quatro etapas: Ligação da neurotoxina a receptores de neurónios motores específicos (proteínas e/ou gangliosídeos); Endocitose/ internalização; Membrana permitem uma mudança conformacional/ translocação da cadeia leve (LC) no citosol e modificação do alvo (Tighe & Schiavo, 2013).

Primeiro a neurotoxina botulínica liga-se a um recetor de alta afinidade maioritariamente localizado nos neurónios colinérgicos dos nervos motores através do domínio de ligação da HC. Quando a toxina se liga a célula neuronal, inicia-se o processo de internalização, pôr um receptor de endocitose. Estes recetores estão localizados na porção amielínica da junção neuromuscular. Dentro da célula, esta molécula de toxina é clivada, pela enzima protease, em duas cadeias polipeptídicas, uma cadeia leve e uma cadeia pesada. Na fase de endocitose ou internalização, a TxB_o encontra-se no interior vesícula endocítica, em ambiente ácido, com isso origina uma mudança na conformação

estrutural proteica da molécula, devido ao pH baixo, a molécula passa de hidrofílica para hidrofóbica e torna possível a passagem de ambas as cadeias da TxBo pelo núcleo da bicamada lípica da membrana endocítica para o citosol, devido sua nova conformação sendo uma etapa importante para fase de translocação. No processo de translocação a LC da TxBo vai da membrana endocítica para o citosol. No citosol o domínio catalítico da LC, cliva um ou mais componentes do complexo de ancoragem-fusão da vesícula sináptica conhecido como complexo solúvel do receptor da proteína de ligação ao fator sensível a N-etilmaleimida (SNARE). As proteínas SNARE são importantes para a fusão da vesícula sináptica com zona ativa e sua clivagem por BoNTs provoca a inibição da neurotransmissão (Rizzatti-Barbosa et al., 2017; Sposito, 2009; Tighe & Schiavo, 2013) [Figuras 4 e 5].

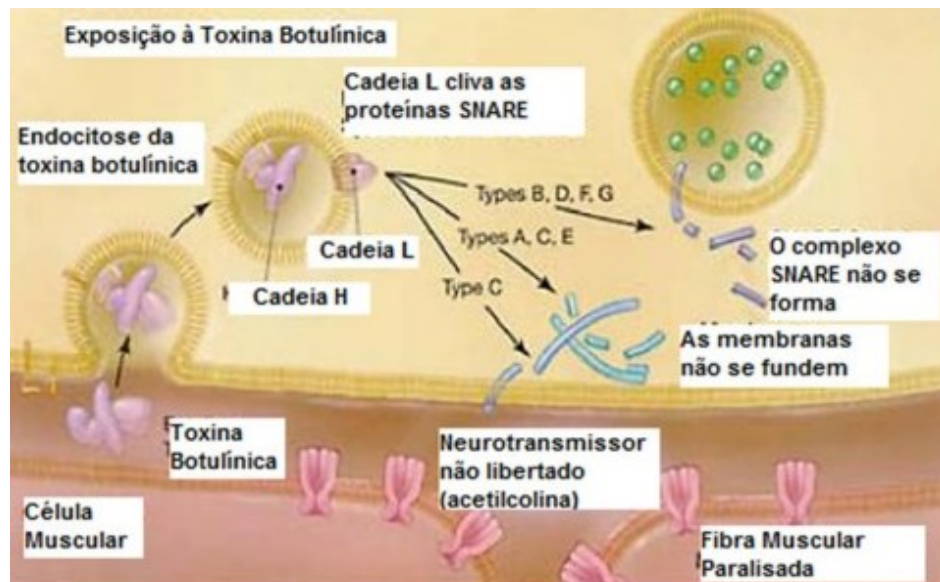


Figura 4- Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob ação da toxina botulínica. (Adaptado de Sposito, 2009)

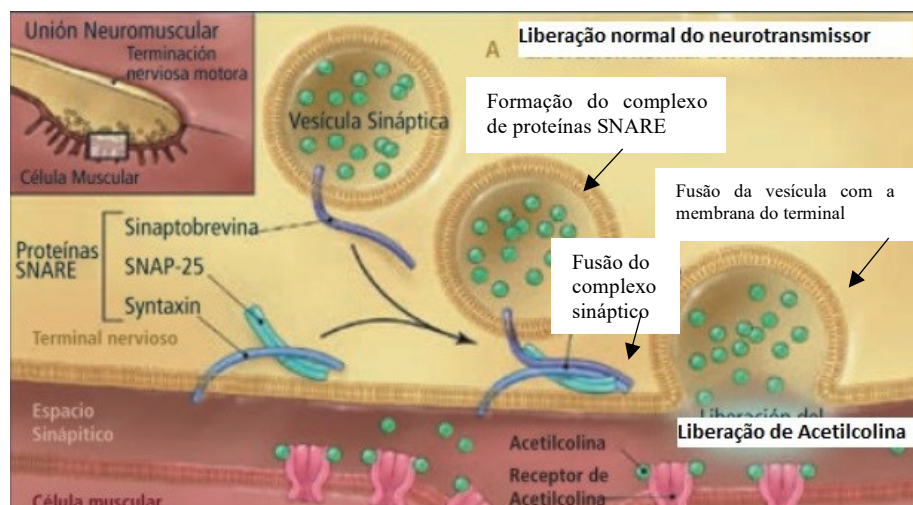


Figura 5- Liberação normal do neurotransmissor. (Adaptado de Sposito, 2009)

A paralisia é temporária, a porção motora nervosa se restabelece em média de dois meses após, devido ao surgimento de novos terminais nervosos. Inicia-se a sua expansão por meio de brotamentos que se estendem através da superfície do músculo. Quando os brotamentos formam uma conexão sináptica física com a junção neuromuscular reestabelece as conexões sinápticas (Gooriah & Ahmed, 2015; Montal, 2010).

As proteínas SNARE são um importante complexo para libertação das vesículas sinápticas (Masuyer et al., 2014) se a proteína for danificada as vesículas de acetilcolina não vão conseguir ligar-se e fundir-se à membrana pré-sináptica.(Tighe & Schiavo, 2013). As TxBo tem proteases particulares, cada uma delas relaciona-se apenas com uma das proteínas SNARE, exceto a TxBo-C que tem capacidade de destruir tanto a SNAP25 como a syntaxina (Masuyer et al., 2014).

Segundo (Sposito, 2009; Sposito & Teixeira, 2013), não devemos pensar apenas no mecanismo de ação originalmente exposto, sobre inibir a libertação de ACh nos terminais nervosos motores, e sim também na ação sobre outros neurotransmissores, como ação sobre músculos estriados e ação no relaxamento muscular; ação sobre SNA (sobre as glândulas: salivar, sudorípara e lacrimal; bexiga e a próstata); Ação Antinociceptiva (Bloqueio da libertação de peptídeos relacionados com a dor); e Efeitos diretos e indiretos sobre o SNC.

Nessa revisão daremos atenção ao efeito da toxina botulínica no Sistema Nervoso Autônomo. Seus efeitos são devido aos próprios sintomas clínicos do Botulismo, incluindo os primeiros sintomas de disfunção autonômica, como sintomas visuais (visão turva, diplopia, presbiopia), constipação e boca seca (xerostomia), e em estágio mais avançado podemos encontrar: reflexos vagais descontrolados, retenção urinária, hipotermia, hipotensão sem taquicardia reflexa e diminuição da resposta vasomotora ortostática (Sposito, 2009).

O uso da toxina botulínica tipo A como forma terapêutica mostrou, por outro lado, que podemos encontrar como EAs, em relação ao relaxamento dos músculos estriados, vários sintomas autônomos como: diplopia, diminuição da sudoração, boca seca, diminuição do lacrimejamento, retenção urinária e borramento da visão e foi respaldado nestes estudos que apoiou-se o uso da neurotoxina botulínica tipo A em diferentes situações clínicas em que o sistema nervoso autônomo (SNA) envolve hiperatividade do músculo liso, tais como: ausência de movimentos peristálticos, disfunção do esfíncter

anal, espasmo anal, disfunção do esfíncter de Oddi, fissura anal, esfíncter uretral dissinergia e hiperatividade detrusora. Além disso, os efeitos colaterais observados também nas glândulas sudoríparas, salivares e glândulas lacrimais que induzem a uma justificativa clínica para seu uso em condições de sialorreia, hiperidrose, hiperlacrimação e hipersecreção (Dressler & Adib Saberi, 2005; Dressler & Benecke, 2003).

O SNA é um sistema motor eferente que inerva células musculares lisas de múltiplos órgãos. A distribuição e função dos neurotransmissores colinérgicos do SNA é mais complexa do que no Sistema Nervoso Somático, principalmente as glândulas sudoríparas écrinas. A transmissão colinérgica, no braço ortossimpático (sensório), está presente no nível pré-ganglionar e o braço parassimpático (motor) está localizado nos dois níveis, tanto pré-ganglionar e pós-ganglionar. Além disso eles também possuem uma diferença anatômica relacionada ao comprimento dos dois braços onde no braço parassimpático o gânglio fica perto do órgão alvo [Figura 6].

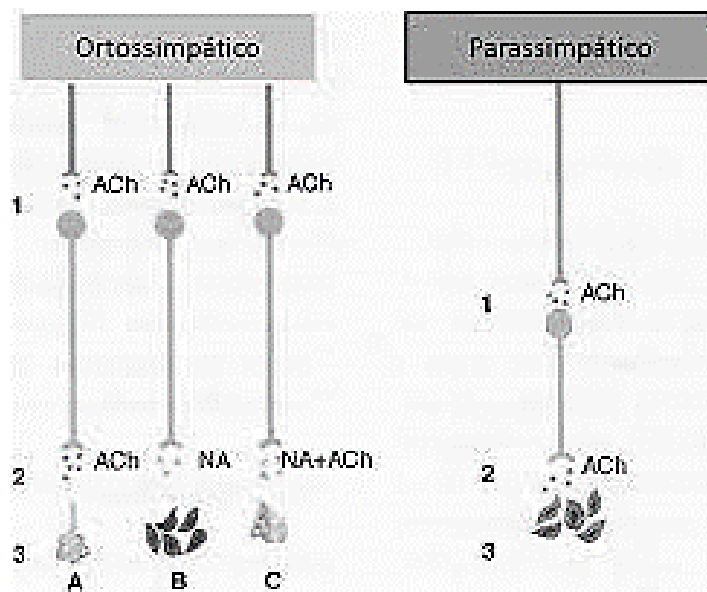


Figura 6- Para ambos os sistemas a acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor da sinapse pré-ganglionar (1). A acetilcolina é o neurotransmissor da sinapse pós-ganglionar no braço parassimpático e das fibras do braço ortossimpático nas glândulas sudoríparas écrinas (2, A). Todas as outras sinapses pós-ganglionares (B) do braço ortossimpático são noradrenérgicas (NA). Ambas as vias NA e ACh (NA+ACh) estão envolvidas na transmissão pós-ganglionar no nível da suprarrenal. (Adaptado de Aoki, 2001).

A ACh gera uma contração da musculatura lisa de células das glândulas salivares e sudoríparas (Casale & Tugnoli, 2008).

O efeito da TxBo nas glândulas salivares é inibir a captação de acetilcolina na junção neuroglandular, porém, diferentemente dos efeitos neuromusculares, outros

estímulos autonómicos são fundamentais pela secreção de saliva. Embora as diferentes toxinas sejam estruturalmente semelhantes, suas ações estão em locais diferentes dentro do nervo e acredita-se que tenham efeitos variados. Acredita-se que o tipo A tenha maior efeito anticolinérgico na junção neuromuscular, enquanto o tipo B parece ter maior efeito na junção autonómica (SHAARI et al., 1998).

3.4 Imunogenicidade

O tratamento com injeções de BoNT é usado para gerenciar condições médicas crónicas em várias indicações. Assim como com outros medicamentos biológicos, pode ocorrer imunogenicidade após tratamento prolongado com formulações de BoNT, e o uso repetido pode induzir a formação de anticorpos, levando à não responsividade clínica (Carr et al., 2021).

O uso terapêutico da BoNT em condições crónicas é potencialmente vitalício e, dadas as origens bacterianas da BoNT, a exposição repetida pode provocar a formação de anticorpos levando à não responsividade clínica (Albrecht et al., 2019; Rosales & Dressler, 2016).

Os relatos de imunogenicidade após tratamento a longo prazo com algumas formulações de BoNT são cada vez mais emergentes, com resultados variados dependentes de fatores como diagnóstico, formulação de BoNT, tratamento prévio de BoNT, carga de proteína complexa de neurotoxina, dose da sessão de injeção, duração do tratamento e duração do intervalo de injeção (Albrecht et al., 2019; Hefter et al., 2019, 2020).

Existem anticorpos produzidos contra proteínas acessórias que não influenciam na ação do TxBo, e NAbs produzidos contra a toxina, podendo bloquear ou não o seu mecanismo de ação por meio da resposta imune do organismo, por exemplo, anticorpos direcionados à neurotoxina central que inibem com sucesso sua ligação ou captação neuronal ou sua atividade catalítica têm o potencial de serem neutralizantes. Embora 40-60% dos pacientes desenvolvam anticorpos no decorrer do tratamento com TxBo, apenas 2-5% dos casos suprimem o efeito do tratamento (Hefter et al., 2020).

A imunogenicidade é uma limitação clínica em muitos ambientes que usam medicamentos biológicos para tratamento, incluindo a toxina botulínica, assim, é ideal, abordar o tratamento BoNT de condições crônicas com formulações terapêuticas que minimizem a estimulação da resposta imune do hospedeiro enquanto equilibram a resposta do paciente à terapia (Albrecht et al., 2019).

3.5 Dosagem, Pontos de Aplicação, Técnicas

Os médicos devem sempre planejar seus procedimentos. Deve ser considerada a técnica anestésica, as glândulas as quais serão aplicadas as injeções, o número de aplicação e sua localização, se deve ou não usar diretrizes (Ultrassom e EMG) e a dose da toxina, dependendo do caso de cada paciente (Bhayani & Suskind, 2008).

O número de glândulas nas quais a toxina botulínica é utilizada parece afetar o resultado clínico, mostrando melhores resultados quando aplicada nas glândulas parótidas e submandibulares (Alegre, 2021).

Segundo alguns autores o tipo de sialorreia não interfere na resposta ao tratamento com a neurotoxina tipo A e resume-se em uma aplicação local intraglandular percutânea da toxina diluída em solução salina, cloreto de sódio 0,9%, nas glândulas parótidas e/ou submandibulares podendo ser guiadas com auxílio de ultrassonografia (Bhayani & Suskind, 2008; Breheret et al., 2011; Savarese et al., 2004)

O uso da toxina pode ser tanto em adultos quanto em crianças e mostrando benefícios não só aos doentes, mas também aos familiares e cuidadores (Breheret et al., 2011; Gerlinger et al., 2007)

A dose aplicada varia entre diferentes estudos. Em um estudo feito em 2016, Filho et al. descreve o uso de doses entre 20U e 30U para cada glândulas parótidas e 10U para glândulas submandibulares. Já em um estudo feito 2021 por Farenzena, fez uso de 30U em cada glândula parótida e 20U em cada glândula submandibular. (Alegre, 2021; Oliveira et al., 2016).

Em sua revisão, (Srivanitchapoom et al., 2014) definiu as doses de TxBo usadas nas glândulas submandibulares e parótidas, por meio de trabalhos já feitos, em indivíduos com DP para tratamento da sialorreia, considerando os diferentes sorotipos disponíveis:

Glândulas Parótidas (unilateral):

- Onabotulinum Toxina A: 5 a 50 unidades
- Abobotulinum toxina A: 75 a 146.2 unidades
- Rimabotulinum toxina B: 500 a 2000 unidades

Glândulas Submandibulares (unilateral):

- Onabotulinum Toxina A: 5 unidades
- Abobotulinum toxina A: 78.7 unidades
- Rimabotulinum toxina B: 250 unidades

(Contarino et al., 2007) refere o uso terapêutico da TxBo B para sialorreia, injetou 2500 U de toxina dissolvida em 1ml de solução salina. Essa dose foi distribuída pelas glândulas parótida e submandibular, sendo 2000 U na parótida e 250 U na submandibular observando um resultado seguro e eficaz doentes com ELA.

A injeção de Txbo nas glândulas pode ser feita utilizando três técnicas diferentes, dentre elas o método palpatório, o método orientado pelo auxílio da ultrassonografia e orientada pelo auxílio da eletromiografia (Daniel, 2015; Montgomery et al., 2014).

A localização da aplicação de toxina pode ser apenas por referência anatômica, especialmente no caso das glândulas submandibulares, por ser relativamente fácil a palpação, e na glândula parótida apenas se esta estivesse numa posição de fácil palpação, ou seja, mais superficial (Bhayani & Suskind, 2008).

A eletromiografia, uma das técnicas utilizadas para orientar a aplicação da toxina botulínica, evita a injeção nos músculos próximos às grandes glândulas, minimizando assim o risco de aspiração ou disfagia (Jackson et al., 2009).

Em um estudo comparando a eletromiografia com a ultrassonografia, a eletromiografia foi considerada menos precisa em questão de orientação e a

ultrassonografia (USG) ainda assim foi considerada sua aplicação mais fácil (Daniel & Cardona, 2014; Jackson et al., 2009).

Os estudos defendem em grande maioria sendo a melhor técnica o uso da USG para orientar a localização exata das glândulas, visto que 65% dos indivíduos podem apresentar variações anatômicas das glândulas salivares e com isso evita-se também o erro aplicando sobre os músculos adjacentes e estruturas vasculares (Jost, 2016; Matsuoka et al., 2016; Quezada-Gaon et al., 2016).

(Matsuoka et al., 2016) afirma que o uso de TxBo injetada nas glândulas salivares não causa efeitos e/ou alterações em sua histologia, podendo ocorrer apenas infiltração linfocítica, o que indica um encolhimento uniforme das glândulas sem atrofia. Portanto, há a necessidade de disseminar o conhecimento sobre o uso da ultrassonografia como guia de aplicação, tornando a aplicação nas glândulas salivares mais segura e precisa, principalmente em pacientes pediátricos. Também representa um método não invasivo para avaliar as mudanças no volume da glândula ao longo do tempo.

A ultrassonografia tem várias vantagens, a saber, a identificação mais fácil das glândulas. Podem ser observadas punções de agulhas, bem como monitoramento da distribuição do fluido de injeção no parênquima glandular para evitar sua disseminação para tecidos próximos (Bhayani & Suskind, 2008; Jongerius, Hoogen, et al., 2004) [Figura 7].



Figura 7 – Uso da ultrassonografia para localização das glândulas e aplicação da toxina botulínica. (Adaptado de *Costa & Ferreira, 2008*)

Durante este procedimento, uma sonda é introduzida na glândula no mesmo momento em que a toxina é injetada. Imagens da seringa de solução de TB penetrando no saco glandular e a difusão da substância injetada pelo parênquima glandular podem ser observadas em tempo real no monitor. Isso garante que as injeções não ocorram por engano no tecido muscular adjacente, o que pode causar dificuldade de deglutição ou nos vasos sanguíneos, o que pode levar a problemas locais e sistêmicos (Franck et al., 2018).

Um estudo randomizado de (Restivo et al., 2018) também relatou efeitos positivos significativos do uso dessa toxina para avaliar o efeito das injeções de TxBo-A na salivação em 90 indivíduos, sendo 59 homens e 31 mulheres (18 a 73 anos) e diferentes distúrbios neurológicos. Foi avaliado também, se o número de glândulas a qual foi tratada afetava na eficácia da terapêutica. Para tanto, os pacientes foram separados em 3 grupos, um grupo recebeu toxina em 4 glândulas (grupo A), outro grupo recebeu toxina em 3 glândulas (grupo B) e grupo C recebeu toxina em 2 glândulas. Injetou 25 U por parótida e/ou glândula submandibular, por via percutânea e controlada por ultrassom. A dose total de toxina por paciente foi de 100 U no grupo A, 75 U no grupo B e 50 U no grupo C.

O estudo teve como resultado a TxBo-A reduziu significativamente a salivação após 2 semanas de tratamento em doentes com distúrbios neurológicos em 91% dos indivíduos. O tratamento foi muito eficaz quando aplicado em 4 ou pelo menos 3 glândulas salivares. Apenas 3 pacientes apresentaram EAs, um deles apresentou disfagia 7 dias após a injeção da toxina, e que desapareceu em 15 dias, e os outros dois doentes apresentaram apenas hematoma no local da aplicação (Restivo et al., 2018).

Alguns pacientes tratados com esta terapia são pacientes pediátricos com paralisia cerebral, e ambos os médicos escolhem sedativos para preservar a facilidade e precisão do posicionamento da glândula. Há também referências à execução deste procedimento sob uso de anestesia geral (Bhayani & Suskind, 2008; Daniel & Cardona, 2014; Jongerius, Hoogen, et al., 2004). Para pacientes adultos, apenas anestesia local é administrada antes da aplicação, pois geralmente toleram bem as injeções. (Bhayani & Suskind, 2008)

Estudos mostraram que a salivação diminui a partir da segunda semana após a aplicação tópica de toxina botulínica, e que um pico na redução da salivação pode ocorrer entre as semanas 4 e 8 após a injeção da toxina nas glândulas salivares.

A BTX-A, parece haver um efeito mais duradouro no nível glandular, o estudo resultou em anidrose por mais de 12 meses em pacientes com sudorese gustativa

diferentemente da duração da ação da BTX-A na junção neuromuscular de aproximadamente 3 meses. A base para a diferença na duração da ação é incerta; Naumann teoriza que esse efeito pode estar relacionado a dois mecanismos.¹⁰ Primeiro, ele sugere que a SNAP-25, que é clivada pela BTXA e é parte integrante da fusão das vesículas de acetilcolina, pode ter uma menor taxa de síntese na junção neuroglandular. Em segundo lugar, a reinervação na junção neuromuscular está relacionada ao rebrotamento axonal e, até o momento, não se sabe se o rebrotamento ocorre nas terminações nervosas simpáticas. Nosso estudo demonstrou uma duração variável de eficácia de 2 semanas a 6 meses (Naumann et al., 1998).

No momento da aplicação o clínico deve se atentar nas áreas anatômica como bordo anterior da glândula parótida para evitar a injeção de TxBo em ramos do nervo facial e do ducto parotídeo. As camadas mais profundas dessa glândula tornam-se mais difíceis de acessar, não só porque não pode ser visualizada adequadamente pela ultrassonografia, mas também por causa de suas estruturas anatômicas associadas, como o ventre posterior do músculo digástrico, a veia retromandibular e artérias temporais superficiais. Mesmo assim, com auxílio da USG é possível identificar essas estruturas (Jongerius et al., 2003).

As injeções são percutâneas, e pode ser feita em diversos locais de cada glândula, parótida ou submandibular, pode ter mais de uma localização da mesma glândula e pode ser bilateralmente ou unilateralmente (Meningaud et al., 2006).

Neste estudo em 2007 o autor mostrou que quando a injeção é aplicada nos dois pares de glândulas, parótida e submandibular tem uma maior eficácia do que quando aplicada em apenas um destes pares das glândulas maiores (Contarino et al., 2007).

Neste estudo foi realizado seguimento de longo prazo em paciente tratados de 2014 a 2016. Para o tratamento da sialorreia em adultos, reconstituir 500 U de abobotulinumtoxinA com 2 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% para alcançar uma solução contendo 250 UI/mL de abobotulinumtoxinA. Depois administrou um total de 250 U de toxina abobotulínica A pôr doente sendo e 75 U em cada glândula parótida e 50 U em cada glândula submandibular. Dessa forma, consegue tratar dois pacientes com um frasco e evita o desperdício de medicamentos. O paciente foi colocado na mesa de ultrassom em decúbito dorsal e possivelmente com o pescoço estendido, posteriormente foi feito a desinfecção da pele na área sobre as glândulas com antiséptico

e nesse caso foi anestesiado apenas com anestésico tópico local em spray de cloreto de etileno. Todo procedimento foi com orientação por ultrassom visto que um procedimento guiado por ultrassom com um transdutor linear (5 - 10 MHz) é usado para localizar a glândula e para melhor visualização em tempo real de glândulas, músculos, ductos salivares ou vasos maiores e outras estruturas circundantes, bem como posição correcta da agulha dentro do tecido glandular. Foi colocado o transdutor sob a mandíbula, entre os ventres anterior e posterior do músculo digástrico, para observar a glândula submandibular, que aparece como uma região hipoecoica (escura) com ecotextura homogênea em relação aos tecidos circundantes. Considera-se a glândula submandibular idealmente separado em dois quadrantes, um cranial e outro caudal. Identifique o maior diâmetro da glândula para o acesso lateral da agulha. Para a injeção na glândula parótida coloca-se o transdutor abaixo do meato acústico externo para localizar a glândula parótida, que aparece como uma área hipoecoica com ecotextura homogênea em comparação com os tecidos circundantes. Considera-se a glândula parótida idealmente separada em quatro quadrantes, dois craniais e dois caudais. Os dois locais de acesso para injeção são localizados a meio caminho entre o conduto auditivo externo e o ângulo da mandíbula, um na porção cranial e outro na porção caudal da glândula. Com uma agulha 22g injete 22U de TxBo-A no quadrante submandibular superior. Após a aplicação, retraia levemente a agulha e mude a direção da ponta da agulha em direção ao quadrante submandibular inferior, injetando 25U de TxBo-A para um total de 50U para cada glândula submandibular. Para as glândulas parótidas usou-se dois locais de acesso a meio caminho entre o conducto auditivo externo e o ângulo da mandíbula, um na parte cranial da glândula e outro na parte caudal da glândula. Na região cranial da glândula, injete 18 - 19 U TxBo-A no quadrante médio-cranial. Após a injeção, retraia levemente a agulha, sem sair do local da parte cranial da glândula, e mude a direção da ponta da agulha em direção ao quadrante látero-cranial; injetar 18 - 19 U de BoNT-A. o acesso inferior (na parte caudal da glândula), injete 18 - 19 U BoNT-A no quadrante médio-caudal. Após a injeção, retraia levemente a agulha, sem remover da região caudal da glândula, e mude a direção da ponta da agulha em direção ao quadrante látero-caudal; injetar 18 - 19 U de TxBo-A. Com isso as quatro áreas da parótida foram injetadas e somadas 75U de BoNT-A (Barbero et al., 2016) [Figura 8].

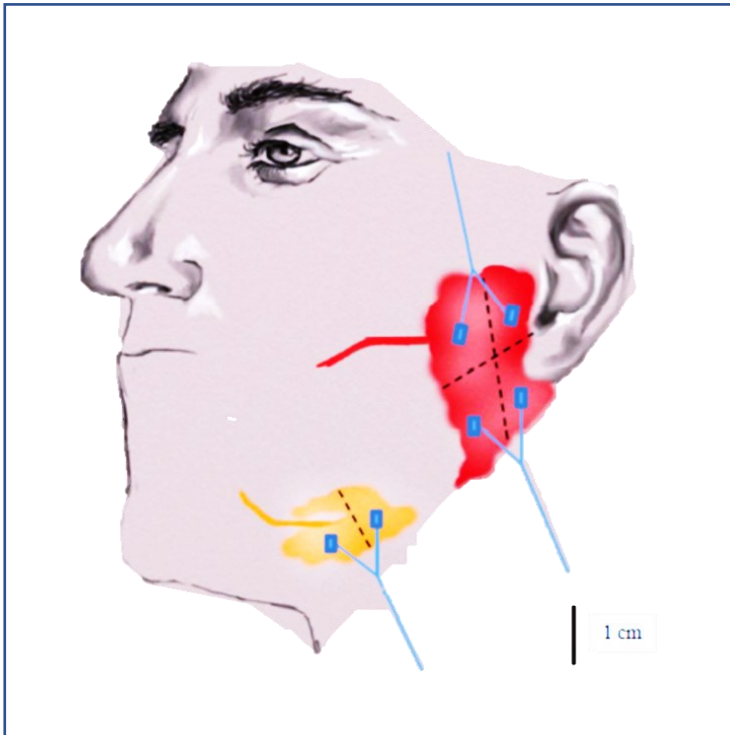


Figura 8 – Pontos de aplicação da toxina nas glândulas parótida e submandibular (Adaptado de Barbero et al., 2016)

Muitos estudos relataram a eficácia e a segurança do uso tanto da BoNT-A e -B para a melhora da sialorreia em indivíduos com distúrbios neurológicos. Apesar disso, ainda não há consenso, não tem um padrão na literatura sobre as doses adequadas de toxina botulínica utilizadas, a seleção de glândulas salivares para tratamento, o uso de técnicas de orientação – como ultrassonografia ou marcos anatômicos – ou a seleção de desfechos de eficácia (Jost et al., 2020).

3.6 Vantagens e Desvantagens

A grande vantagem do uso da TxBo para tratamento da sialorreia nesses pacientes é em questão das reações adversas que de acordo com vários estudos são passageiros e consideradas de efeitos leves ou moderadas e raramente tem efeitos severos (Guidubaldi et al., 2011).

Nenhuma das opções de tratamento até hoje para sialorreia é considerada um padrão-ouro, mas ainda assim existem os menos invasivos e com menos EAs a TxBo possui bons resultados, com mínimos EAs e pouco invasivo (Dias et al., 2016).

A aplicação de toxina botulínica apresenta vantagens importantes em termos de tempo de recuperação, a encurtar e auxiliar em uma redução da morbidade, permitindo que os pacientes se recuperem rapidamente e sem restringir suas actividades (Kaminer et al., 2002).

Diferentemente do que ocorre com os fármacos anticolinérgicos, a TxBo tem como vantagem conservar a taxa basal de secreção de saliva, devido as aplicações não incluírem as glândulas menores e sublinguais, evitando a xerostomia. Outros estudos demonstraram a segurança e a eficácia da TxBo no controlo da sialorreia em todas as faixas etárias (Rizzatti-Barbosa et al., 2017).

Em sua pesquisa, Chowdhury et al. diz que avaliou um ensaio clínico controlado demonstrando que a aplicação de TxBo nas glândulas salivares é uma alternativa eficaz aos anticolinérgicos transdérmicos com efeitos colaterais mais seguros, e ele também afirma que vários estudos de injeção em diferentes populações mostraram que a salivação melhora qualidade de vida e reduz os custos relacionados à hospitalização (Chowdhury et al., 2017).

A necessidade de repetir as injeções ou aumentar a dose para obter bons resultados é considerada uma desvantagem, principalmente em doenças crónicas. Além disso, para injeções repetidas, é necessária mais cooperação do paciente e de seu cuidador (Sillanpää et al., 2015; Walker & Dayan, 2014).

Uma desvantagem também ligada com reação adversa, na aplicação com o serotipos A e B clinicamente aprovados pode ocorrer um aumento da viscosidade da saliva, alterações na mastigação e deglutição e xerostomia, isto devido a difusão da toxina para os músculos mastigatórios, como por exemplo para o masseter que pode ocorrer em alguns casos com o erro da aplicação (Reddihough et al., 2010).

Segundo o autor a injeção de TxBo pode favorecer a formação de cálculos salivares por conta da alterações no pH salivar, diminuição do fluxo salivar, e aumento da viscosidade (Porte et al., 2014).

Santos et al. fala do fluxo salivar reduzido devido à aplicação de Toxina Botulínica e com isso o efeito protetor das glândulas salivares, a saliva, pode ser comprometido, levando ao aumento da incidência de cárie dentária (Santos et al., 2011).

Já Wu et al. afirma que não foram observadas alterações no pH da saliva nem na flora natural da cavidade oral, levando-se a concluir que o risco de cárie dentária não é aumentado pelo tratamento com a toxina botulínica (Wu et al., 2011).

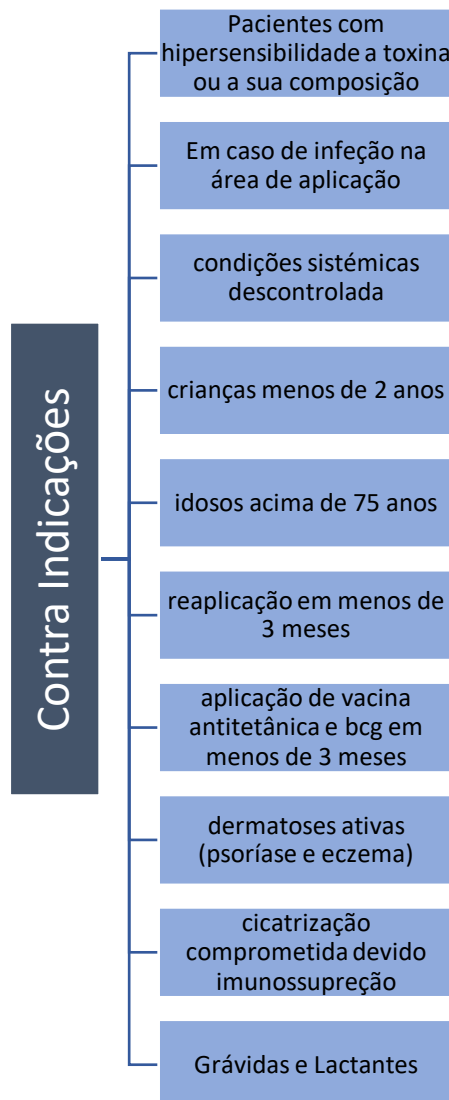
A precisão de reaplicações depois do período de ação, leva a um custo elevado para os doentes caracterizando a principal desvantagem deste tratamento (Rizzatti-Barbosa et al., 2017). E além do custo elevado o uso repetido pode levar ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (nAbs) que podem afetar os resultados do tratamento (Carr et al., 2021).

De acordo com o estudo feito por (Restivo et al., 2018) onde mostrou a relação do número de glândulas injectadas e o efeito da TxBo há um resultado positivo, ou seja, uma redução da sialorreia na grande maioria dos pacientes principalmente após duas semanas. Além disso não tiveram efeitos desfavoráveis na mastigação em geral, pois a saliva produzida ainda era suficiente para o sistema.

3.7 Contra Indicações

A toxina botulínica pode causar interações medicamentosas, logo é recomendado uma maior monitorização do uso simultâneo com outros fármacos como aminoglicosídeos, anticolinérgicos e outros agentes bloqueadores neuromusculares. Os aminoglicosídeos potencializam os efeitos da TxBo e são usados no tratamento da hipersalivação. Atenção deve ser dada aos fármacos que atuam na transmissão neuromuscular como a penicilamina, bloqueadores dos canais de cálcio, quinina, etc porque podem aumentar ou reduzir os efeitos da toxina (Restivo et al., 2018; Rizzatti-Barbosa et al., 2017) [Tabela 5].

Tabela 5 – Contra indicações do uso da toxina botulínica. (Adaptado de Rizzatti-Barbosa et al., 2017)



4. Aplicação da toxina botulínica em indivíduos com sialorreia

Em seu estudo (Ruiz-Roca et al., 2019) avaliou a eficácia do tratamento à base de toxina botulínica para sialorreia em pacientes adultos com DP. Segundo Ruiz-Roca e colaboradores não há consenso quanto ao local de injeção da toxina (pontos únicos ou múltiplos), dose da toxina ou período de seguimento. Em todos os casos houve redução da sialorreia. A segurança do tratamento aumenta com o uso da ultrassonografia. Os efeitos ocorrem aproximadamente uma semana após a injeção e por 3 a 5 meses. A TxBo é uma opção terapêutica e estratégia eficaz no tratamento da sialorreia em indivíduos adultos com DP. Mais estudos com melhor desenho, amostras maiores e um período de acompanhamento mais longo são necessários para confirmar esses dados.

O autor (Albrecht et al., 2019) investigou a prevalência de anticorpos neutralizantes (NABs) contra a neurotoxina botulínica tipo A (BoNT/A) durante o tratamento de longo prazo com BoNT/A em diferentes indicações neurológicas. A prevalência de NABs foi analisada para diferentes indicações: hemiespasma facial, blefaroespasma, distonia cervical, outras distonias e espasticidade. No geral, 83 de 596 pacientes (13,9%) tiveram presença de anticorpos neutralizantes mensuráveis. A probabilidade de desenvolver NABs aumentou com a dose única e cumulativa de tratamento e foi influenciada pela formulação de BoNT/A, enquanto todos os outros fatores analisados, incluindo a entidade da doença e a duração do tratamento, não tiveram influência adicional. Logo concluiu que injeções repetidas de BoNT/A inevitavelmente acarretam o risco de desenvolver NABs. No entanto, além de evitar injeções de reforço e proporcionar intervalos curtos entre as injeções, a redução das doses individuais injetadas pode diminuir o risco de indução de NAB independentemente da indicação para a qual a BoNT/A é usada.

Já segundo (Foster & Beard, 2020) afirma que, em contraste com os argumentos predominantes apresentados na revisão atual, a incidência de formação de anticorpos neutralizantes (NAB) não é um problema significativo para nenhum dos produtos atuais de neurotoxina botulínica tipo A (BoNT). Além disso, a não responsividade clínica é pouco correlacionada com a presença de NABs. A evidência dominante apoia a visão de que a taxa de formação de NAB é baixa, não difere significativamente entre os diferentes produtos de BoNT tipo A e que não é o principal fator na resposta clínica. A evidência

dominante apoia a visão de que a não responsividade pode estar relacionada com muitos outros factores, incluindo dose insuficiente, seleção muscular inadequada, técnica de injeção inadequada, progressão natural da doença subjacente e complicações devido a postura anormal prolongada. Os produtos TxBo são terapias altamente eficazes e importantes no tratamento de diversas condições neurológicas e não neurológicas.

Um estudo clínico não randomizado do tipo comparativo, antes e depois de 46 pacientes pediátricos indicados para tratamento de hipersalivação pela equipe de Otorrinolaringologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi realizado por (Alegre, 2021). O paciente foi submetido à aplicação de toxina botulínica guiada por ultrassom. Concluiu-se que o controlo da sialorreia com uso da TxBo guiada por ecografia resultou na segurança clínica e significativa efetividade, com menor caso de internação hospitalar devido a episódios de infeção respiratória. Além disso não se identificou alteração volumétrica ou no aspeto ecográfico das glândulas salivares maiores nos doentes em que foram feitas medidas sequenciais do volume glandular.

O estudo de (Jost et al., 2020) investigou a segurança e eficácia de aplicações repetidas de TxBo incobotulínica A para sialorreia crónica ao longo de 64 semanas em adultos (18 a 80 anos). Um estudo clínico randomizados (2:2:1) para incobotulinumtoxinA 75 U, incobotulinumtoxinA 100 U (n = 74 cada). Concluiu-se a eficácia e a segurança a longo prazo do tratamento repetido com toxina incobotulínica A para sialorreia, sem preocupações de segurança adicionais relatadas ao longo de 64 semanas.

(Yu et al., 2022) incluiu 17 ensaios clínicos randomizados com 981 pacientes para avaliar a eficácia e segurança da BoNT para redução da saliva. Em comparação com placebo, tanto a TxBo-A (IncoA; 75 ou 100 U) quanto a TxBo-B (> 2.500 U) reduziram significativamente a frequência e a gravidade da baba e do peso da saliva. Além disso, a TxBo-B manteve a eficácia no alívio dos sintomas de salivação até 12 semanas após a injeção. Em pacientes pediátricos, ambos os tipos de TxBo também aliviaram significativamente os sintomas de sialorreia, mas apenas BoNT-A (OnaA) reduziu o peso da saliva no seguimento de 4 semanas em comparação com placebo. A frequência e a gravidade da baba 12 semanas após a injeção de BoNT-B ainda foram significativamente menores do que no grupo placebo.

Além dos distúrbios neurológicos acima incluídos nestes ensaios clínicos randomizados, o benefício da BoNT foi mencionado em outras doenças em outros estudos, por exemplo, um estudo retrospectivo de (Martínez-Poles et al., 2018) a envolver 36 adultos com diferentes distúrbios neurológicos, a incluir DP, parkinsonismo atípico, encefalopatia e doença de Alzheimer, relatou melhorias significativas na sialorreia após 50 UI por glândula parótida de BoNT-A (IncoA).

As toxinas botulínicas (BoNTs) A e B têm sido usadas para melhorar a sialorreia em diferentes condições neurológicas. Neste estudo (Guidubaldi et al., 2011) comparou o uso dos dois tipos de neurotoxina em pacientes consecutivos afetados por ELA ou DP acompanhada de hipersalivação grave. Foram randomizados para receber injeções de neurotoxina botulínica tipo A (BoNT-A) ou B (BoNT-B) nas glândulas salivares. Após o primeiro tratamento, quando a sialorreia retornou à linha de base (pelo menos três meses após a primeira injeção), os indivíduos foram tratados novamente com o outro sorotipo. A latência foi significativamente menor após os tratamentos com BoNT-B (3.263,7 dias) em comparação com BoNT-A (6.664,1 dias). A duração média do benefício foi semelhante em 75 e 90 dias para BoNT-A e BoNT-B, respectivamente. Concluiu que tanto 250 U Dysport quanto 2500 U Neuro-bloc têm eficácia e segurança semelhantes no controle da sialorreia. BoNT-B tem uma latência mais curta e duração comparável. A análise de custos, considerou as doses utilizadas neste protocolo de estudo, favoreceu o tratamento com BoNT-B.

Já o estudo de (Sridharan & Sivaramakrishnan, 2018) onde realizou 21 revisões sistemáticas e 15 meta-análise para comparação das intervenções disponíveis para o tratamento da sialorreia em distúrbios neurológicos, diz que a BoNT-B não foi significativamente mais eficaz do que a BoNT-A (OnaA/AboA) no tratamento da sialorreia.

III. CONCLUSÃO

O uso da TxBo como método terapêutico da sialorreia surgiu pela necessidade de um método terapêutico menos invasivo, sem que haja a realização de procedimentos cirúrgicos e em busca de menos efeitos adversos para os pacientes.

A maior parte dos estudos mostra que injeção de TxBo -A nas glândulas salivares é bem tolerada, é minimamente invasiva, tem baixas taxas de complicações e o maior índice de sucesso é quando aplicada nas glândulas parótidas e submandibulares sob auxílio da USG.

Os estudos ainda mostraram que com o uso da toxina diminuiu cada vez mais o número de internações, principalmente por pneumonia e principalmente em crianças.

Embora ainda não haja consenso sobre a dose ideal e a frequência das injeções, e que necessite de mais estudos para constituir um protocolo de injeção padrão, acredita-se que uma dose de 1U/kg/glândula possa ser utilizada com segurança em faixas etárias pediátricas. E em adultos, também, depende do tipo de toxina, as sugeridas são 100U da IncoA e OnaA, já para RimaB 2500 -3000U, e pode assim amenizar os sintomas da sialorreia após 4 e 12 semanas sem significantes efeitos adversos.

Na literatura encontramos diversas informações em relação a quantidade ideal de txbo, à técnica, o número de pontos de aplicação nas glândulas, EAs etc., porém ainda assim, a quantidade de revisões publicadas nessa área apresenta um déficit, não tem um protocolo de tratamento para padronização da dose de neurotoxinas aplicada, da técnica, segurança ... O que no meu ponto de vista sugere-se a publicação de mais trabalhos e pesquisas, essencialmente ensaios clínicos, que demonstrem um padrão de dose para aplicação e eficiência do uso da TxBo-A no controle da sialorreia, assim como mais estudos com a eficiência do uso da TxBo-B.

Apesar da necessidade de mais estudos, observamos relatos de sucesso na grande maioria dos trabalhos.

IV. BIBLIOGRAFIAS

- Afzelius, P., Nielsen, M. Y., Ewertsen, C., & Bloch, K. P. (2016). Imaging of the major salivary glands. In *Clinical Physiology and Functional Imaging* (Vol. 36, Issue 1, pp. 1–10). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/cpf.12199>
- Albrecht, P., Jansen, A., Lee, J.-I., Moll, M., Ringelstein, M., Rosenthal, D., Bigalke, H., Aktas, O., Hartung, H.-P., & Hefter, H. (2019). High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*, *92*(1). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006688>
- Alegre, P. (2021). *UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE MAURICIO FARENZENA APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS SALIVARES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS ORIENTADA POR ECOGRAFIA.*
- Alrefai, A. H., Aburahma, S. K., & Khader, Y. S. (2009). Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *111*(1). <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.09.001>
- Aoki, K. R. (2001). Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *Journal of Neurology*, *248*(S1). <https://doi.org/10.1007/PL00007816>
- Aparecida De Souza, O., da Silva, D., & Cavalcanti, P. (2016). *TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: APLICAÇÃO E PARTICULARIDADES NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE, DO ESTRABISMO, DO BLEFAROESPASMO E DE RUGAS FACIAIS.*
- Banerjee, K., Glasson, C., & O’Flaherty, S. (2006). Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *48*(11). <https://doi.org/10.1017/S0012162206001939>
- Barbero, P., Busso, M., Artusi, C. A., de Mercanti, S., Tinivella, M., Veltri, A., Durelli, L., & Clerico, M. (2016). Ultrasound-guided Botulinum Toxin-A Injections: A

- Method of Treating Sialorrhea. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, 117. <https://doi.org/10.3791/54606>
- Bavikatte, G., Sit, L., & Hassoon, A. (2012). Management of Drooling of saliva. In *British Journal of Medical Practitioners* (Vol. 5, Issue 1). <http://www.entdoctor.co.nz>
- Beale, T., & Madani, G. (2006). Anatomy of the Salivary Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 27(6), 436–439. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2006.09.001>
- Bhayani, M. K., & Suskind, D. L. (2008). The use of botulinum toxin in patients with sialorrhea. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 19(4). <https://doi.org/10.1016/j.otot.2008.10.008>
- Breheret, R., Bizon, A., Jeufroy, C., & Laccourreye, L. (2011). Ultrasound-guided botulinum toxin injections for treatment of drooling. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(5). <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.12.010>
- Burgen, A. S. v., Dickens, F., & Zatman, L. J. (1949). The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *The Journal of Physiology*, 109(1–2). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1949.sp004364>
- Burke, G. S. (1919). THE OCCURRENCE OF BACILLUS BOTULINUS IN NATURE. *Journal of Bacteriology*, 4(5). <https://doi.org/10.1128/jb.4.5.541-553.1919>
- Cardoso, F. (2018). Botulinum toxin in parkinsonism: The when, how, and which for botulinum toxin injections. *Toxicon*, 147. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.08.018>
- Carr, W. W., Jain, N., & Sublett, J. W. (2021). Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Advances in Therapy*, 38(10). <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01882-9>
- Carruthers, A. (2003). History of the clinical use of botulinum toxin A and B. *Clinics in Dermatology*, 21(6), 469–472. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2003.11.003>
- Casale, R., & Tugnoli, V. (2008). Botulinum toxin for pain. *Drugs in R&D*, 9(1). <https://doi.org/10.2165/00126839-200809010-00002>

- Chahuán, S., Espinoza-Palma, T., Cruzat, L., Saumann, D., & Berna, L. (2021). Sialorrea neurogénica infantil y el manejo con la toxina Botulínica: revisión de la literatura y reporte del caso de un niño con traqueostomía y ventilación mecánica crónica. *Neumología Pediátrica*, 7(1). <https://doi.org/10.51451/np.v7i1.433>
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Schapira, A. H. V., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., Brown, R. G., Koller, W., Barone, P., MacPhee, G., Kelly, L., Rabey, M., MacMahon, D., Thomas, S., Ondo, W., Rye, D., Forbes, A., Tluk, S., Dhawan, V., ... Olanow, C. W. (2006). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Movement Disorders*, 21(7), 916–923. <https://doi.org/10.1002/mds.20844>
- Cheng, Y. Q., Ge, N. N., Zhu, H. H., Sha, Z. T., Jiang, T., Zhang, Y. D., & Tian, Y. Y. (2019). Dihydroergotoxine mesylate for the treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 58, 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.08.022>
- Chinnapongse, R., Gullo, K., Nemeth, P., Zhang, Y., & Griggs, L. (2012a). Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: A prospective double-blind trial. *Movement Disorders*, 27(2), 219–226. <https://doi.org/10.1002/mds.23929>
- Chinnapongse, R., Gullo, K., Nemeth, P., Zhang, Y., & Griggs, L. (2012b). Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: A prospective double-blind trial. *Movement Disorders*, 27(2). <https://doi.org/10.1002/mds.23929>
- Chowdhury, N. A., Sewatsky, M. L., & Kim, H. (2017). Transdermal Scopolamine Withdrawal Syndrome Case Report in the Pediatric Cerebral Palsy Population. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 96(8). <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000665>
- Clermnesen, L. (1988). *Anticholinergic side-effects of antidepressants: Studies of the inhibition of salivation*.
- Contarino, M. F., Pompili, M., Tittoto, P., Vanacore, N., Sabatelli, M., Cedrone, A., Rapaccini, G. L., Gasbarrini, G., Tonali, P. A., & Bentivoglio, A. R. (2007).

- Botulinum toxin B ultrasound-guided injections for sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13(5). <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.05.005>
- Costa, C., & Ferreira, J. B. (2008). *Aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares maiores para o tratamento de sialorréia crônica*.
- Crysdale, W. S., McCann, C., Roske, L., Joseph, M., Semenuk, D., & Chait, P. (2006a). Saliva control issues in the neurologically challenged: A 30 year experience in team management. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 70(3), 519–527. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.07.021>
- Crysdale, W. S., McCann, C., Roske, L., Joseph, M., Semenuk, D., & Chait, P. (2006b). Saliva control issues in the neurologically challenged: A 30 year experience in team management. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 70(3), 519–527. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.07.021>
- Daniel, S. J. (2015). Botulinum toxin injection techniques for pediatric sialorrhea. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 26(1). <https://doi.org/10.1016/j.otot.2015.01.004>
- Daniel, S. J., & Cardona, I. (2014). Onabotulinum toxin A for the treatment of sialorrhea in familial dysautonomia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(5). <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.02.011>
- Dias, B. L. S., Fernandes, A. R., & Maia Filho, H. de S. (2016). Sialorrhea in children with cerebral palsy. *Jornal de Pediatria*, 92(6). <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.03.006>
- Dressler, D. (2013). Botulinum toxin therapy: its use for neurological disorders of the autonomic nervous system. *Journal of Neurology*, 260(3). <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6615-2>
- Dressler, D., & Adib Saberi, F. (2005). Botulinum Toxin: Mechanisms of Action. *European Neurology*, 53(1). <https://doi.org/10.1159/000083259>
- Dressler, D., & Benecke, R. (2003). Autonomic Side Effects of Botulinum Toxin Type B Treatment of Cervical Dystonia and Hyperhidrosis. *European Neurology*, 49(1). <https://doi.org/10.1159/000067023>

- Dressler, D., & Benecke, R. (2007). Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disability and Rehabilitation*, 29(23). <https://doi.org/10.1080/09638280701568296>
- Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messana, I. (2017). *Saliva and the Control of Its Secretion*. https://doi.org/10.1007/174_2017_143
- Erbguth, F. J. (2008). From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *Journal of Neural Transmission*, 115(4). <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0728-2>
- Falcão, D. P., Mota, L. M. H. da, Pires, A. L., & Bezerra, A. C. B. (2013). Sialometry: aspects of clinical interest. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 53(6), 525–531. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2013.03.001>
- Foster, K., & Beard, M. (2020). Comments on Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins* 2019, 11, 491. *Toxins*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/toxins12020071>
- Franck¹, J. B., de Cassia, R., Fernandes², L., Henrique De Resende Costa³, F., Lucia, A., & de Rosso, Z. (2018). TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DA SIALORRHEIA NOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON. BOTULINUM TOXIN FOR TREATMENT OF SIALORRHEA IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE. In *Revista Brasileira de Neurologia* (Vol. 54).
- Garrett, J. R., & Proctor, G. B. (1998). The Scientific Basis of Eating. In *Front Oral Biol. Basel, Karger* (Vol. 9).
- Geiges, M. (2002). *The history of botulism*.
- Gerlinger, I., Szalai, G., Hollódy, K., & Németh, A. (2007). Ultrasound-guided, intraglandular injection of botulinum toxin A in children suffering from excessive salivation. *The Journal of Laryngology & Otology*, 121(10). <https://doi.org/10.1017/S0022215107006949>
- Glickman, S., & Deaney, C. N. (2001). *Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: description and rationale for an injection procedure with case report*.
- Gómez-Caravaca, M. T., Cáceres-Redondo, M. T., Huertas-Fernández, I., Vargas-González, L., Carrillo, F., Carballo, M., & Mir, P. (2015). The use of botulinum

- toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. *Neurological Sciences*, 36(2), 275–279. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1950-y>
- Gooriah, R., & Ahmed, F. (2015). OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S76964>
- Graphics Inc, P. (2008). *Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review*.
- Guidubaldi, A., Fasano, A., Ialongo, T., Piano, C., Pompili, M., Mascianà, R., Siciliani, L., Sabatelli, M., & Bentivoglio, A. R. (2011). 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. *Movement Disorders*, 26(2), 313–319. <https://doi.org/10.1002/mds.23473>
- Gunn, R. A. (1979). Botulism: from van Ermengem to the present. A comment. *Reviews of Infectious Diseases*, 1(4). <https://doi.org/10.1093/clinids/1.4.720>
- Hefter, H., Brauns, R., Ürer, B., Rosenthal, D., & Albrecht, P. (2020). Effective long-term treatment with incobotulinumtoxin (Xeomin®) without neutralizing antibody induction: a monocentric, cross-sectional study. *Journal of Neurology*, 267(5). <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09681-7>
- Hefter, H., Rosenthal, D., Bigalke, H., & Moll, M. (2019). Clinical relevance of neutralizing antibodies in botulinum toxin long-term treated still-responding patients with cervical dystonia. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 12. <https://doi.org/10.1177/1756286419892078>
- Holsinger, F. C., & Bui, D. T. (2007). *Core Features Anatomy, Function, and Evaluation of the Salivary Glands*.
- Hoon, A. H., Freese, P. O., Reinhardt, E. M., Wilson, M. A., Lawrie, W. T., Harryman, S. E., Pidcock, F. S., & Johnston, M. v. (2001). Age-dependent effects of trihexyphenidyl in extrapyramidal cerebral palsy. *Pediatric Neurology*, 25(1). [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(01\)00287-9](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00287-9)
- Jackson, C. E., Gronseth, G., Rosenfeld, J., Barohn, R. J., Dubinsky, R., Simpson, C. B., McVey, A., Kittrell, P. P., King, R., & Herbelin, L. (2009). Randomized double-

- blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in als patients. *Muscle & Nerve*, 39(2). <https://doi.org/10.1002/mus.21213>
- Javaid, M. A., Ahmed, A. S., Durand, R., & Tran, S. D. (2016). Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6(1). <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.006>
- Johnson, H. M., Reid, S. M., Hazard, C. J., Lucas, J. O., Desai, M., & Reddihough, D. S. (2004). Effectiveness of the Innsbruck Sensorimotor Activator and Regulator in improving saliva control in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46(01). <https://doi.org/10.1017/S0012162204000076>
- Jongerius, P. H., Hoogen, F. J. A. van den, Limbeek, J. van, Gabreëls, F. J., Hulst, K. van, & Rotteveel, J. J. (2004). Effect of Botulinum Toxin in the Treatment of Drooling: A Controlled Clinical Trial. *Pediatrics*, 114(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2003-1104-L>
- Jongerius, P. H., Joosten, F., Hoogen, F. J. A., Gabreëls, F. J. M., & Rotteveel, J. J. (2003). The Treatment of Drooling by Ultrasound-Guided Intraglandular Injections of Botulinum Toxin Type A Into the Salivary Glands. *The Laryngoscope*, 113(1). <https://doi.org/10.1097/00005537-200301000-00020>
- Jongerius, P. H., van den Hoogen, F. J. A., van Limbeek, J., Gabreëls, F. J., van Hulst, K., & Rotteveel, J. J. (2004). Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*, 114(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2003-1104-L>
- Jost, W. H. (2016). The option of sonographic guidance in Botulinum toxin injection for drooling in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 123(1). <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1416-2>
- Jost, W. H., Friedman, A., Michel, O., Oehlwein, C., Slawek, J., Bogucki, A., Ochudlo, S., Banach, M., Pagan, F., Flatau-Baqué, B., Dorsch, U., Csikós, J., & Blitzer, A. (2020). Long-term incobotulinumtoxinA treatment for chronic sialorrhea: Efficacy and safety over 64 weeks. *Parkinsonism and Related Disorders*, 70, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.11.024>
- Kaminer, M., Dover, J., & Arndt, K. (2002). *Atlas of Cosmetic Surgery*, W.B. (Sander Company, Ed.).

- Korn et al. (2002). *A proposal for apractical method of sialometry*.
- Lakraj, A. A., Moghimi, N., & Jabbari, B. (2013). Sialorrhea: Anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. In *Toxins* (Vol. 5, Issue 5, pp. 1010–1031). <https://doi.org/10.3390/toxins5051010>
- Lakraj, A., Moghimi, N., & Jabbari, B. (2013). Sialorrhea: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins*, 5(5). <https://doi.org/10.3390/toxins5051010>
- Lawrence, 2002; Lamster; Ahlo, 2007; Lima et al., 2010; Yoshizawa et al., 2013. (2002). *Salivary Markers of Systemic Disease: Noninvasive Diagnosis of Disease and Monitoring of General Health*.
- Lima, V., Melo, I. M., Araújo, V. M. A., & Diniz Filho, J. (2016). Fisiologia das Secreções Salivares e Gastrointestinais. In *Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica*. Editora Edgard Blücher. <https://doi.org/10.5151/9788580391893-19>
- Lisboa Corso, B., Cassefo Silveira, V., Paquier Binha, A. M., & Rosane Chamlian, T. (2011). A RTIGO DE REVISÃO Abordagem terapêutica na sialorréia em paralisia cerebral: revisão sistemática Therapeutic Approach in Drooling on Cerebral Palsy: Systematic Review. In *Med Rehabil* (Vol. 30, Issue 1).
- Martina, E., Campanati, A., Diotallevi, F., & Offidani, A. (2020). Saliva and oral diseases. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 9, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm9020466>
- Martínez-Poles, J., Nedkova-Hristova, V., Escribano-Paredes, J., García-Madrona, S., Natera-Villalba, E., Estévez-Fraga, C., López-Sendón Moreno, J., Avilés-Olmos, I., Sánchez Díaz, G., Martínez Castrillo, J., & Alonso-Canovas, A. (2018). Incobotulinumtoxin A for Sialorrhea in Neurological Disorders: A Real-Life Experience. *Toxins*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/toxins10060217>
- Masuyer, G., Chaddock, J. A., Foster, K. A., & Acharya, K. R. (2014). Engineered Botulinum Neurotoxins as New Therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 54(1). <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135935>
- Matsuoka, M. W., Rocha, S. M. S. da, Suzuki, L., Barnewitz, J. P., Imamura, R., & Oliveira, L. A. N. de. (2016). Ultrasound guided injection of botulinum toxin into

- the salivary glands of children with neurological disorders. *Radiologia Brasileira*, 49(2). <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0056>
- Mazlan, M., Rajasegaran, S., Engkasan, J. P., Nawawi, O., Goh, K. J., & Freddy, S. J. (2015). A double-blind randomized controlled trial investigating the most efficacious dose of botulinum toxin-A for sialorrhea treatment in asian adults with neurological diseases. *Toxins*, 7(9), 3758–3770. <https://doi.org/10.3390/toxins7093758>
- Meningaud, J. P., Pitak-Arnop, P., Chikhani, L., & Bertrand, J. C. (2006). Drooling of saliva: A review of the etiology and management options. In *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* (Vol. 101, Issue 1, pp. 48–57). <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.08.018>
- Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., & Farré, M. (2015). Salivary Secretary Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *International Journal of Medical Sciences*, 12(10). <https://doi.org/10.7150/ijms.12912>
- Møller, E., Karlsborg, M., Bardow, A., Lykkeaa, J., Nissen, F. H., & Bakke, M. (2011). Treatment of severe drooling with botulinum toxin in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson’s disease: Efficacy and possible mechanisms. *Acta Odontologica Scandinavica*, 69(3), 151–157. <https://doi.org/10.3109/00016357.2010.545035>
- Montal, M. (2010). Botulinum Neurotoxin: A Marvel of Protein Design. *Annual Review of Biochemistry*, 79(1). <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.051908.125345>
- Montgomery, J., McCusker, S., Hendry, J., Lumley, E., & Kubba, H. (2014). Botulinum toxin A for children with salivary control problems. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(11). <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.08.041>
- Morales Chávez, M. C., Carola, Z., Grollmus, N., Javier, F., & Donat, S. (2008). *Drooling in infant cerebral palsy Med Oral Patol Oral Cir Bucal* (Vol. 13, Issue 1). <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i1/medoralv13i1p22.pdf>
- Morbiato, L., Carli, L., Johnson, E. A., Montecuccio, C., Molgó, J., & Rossetto, O. (2007). Neuromuscular paralysis and recovery in mice injected with botulinum neurotoxins A and C. *European Journal of Neuroscience*, 25(9). <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05529.x>

- Naumann, M., Hofmann, U., Bergmann, I., Hamm, H., Toyka, K. v., & Reiners, K. (1998). Focal Hyperhidrosis. *Archives of Dermatology*, 134(3). <https://doi.org/10.1001/archderm.134.3.301>
- Navazesh, M., & Kumar, S. K. S. (2008). Measuring salivary flow. *The Journal of the American Dental Association*, 139, 35S-40S. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0353>
- Nicaretta, D. H., de Rosso, A. L. Z., Maliska, C., & Costa, M. M. B. (2008). Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(4). <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.07.008>
- Nicaretta, D. H., Rosso, A. L., Mattos, J. P. de, Maliska, C., & Costa, M. M. B. (2013). DYSPHAGIA AND SIALORRHEA: *Arquivos de Gastroenterologia*, 50(1). <https://doi.org/10.1590/S0004-28032013000100009>
- NICARETTA *et al.*, 2013. (2013).
- Nieuw Amerongen, A., & Veerman, E. (2002). Saliva ± the defender of the oral cavity. In *SALIVARY GLANDS AND SALIVA Number* (Vol. 2). <http://www.blackwellmunksgaard.com>
- Oliveira, A. F. de, Silva, G. A. de M., & Almeida, D. M. X. (2016). Application of botulinum toxin to treat sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis patients: a literature review. In *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* (Vol. 14, Issue 3, pp. 431–434). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3594>
- Peck, M. W., Smith, T. J., Anniballi, F., Austin, J. W., Bano, L., Bradshaw, M., Cuervo, P., Cheng, L. W., Derman, Y., Dorner, B. G., Fisher, A., Hill, K. K., Kalb, S. R., Korkeala, H., Lindström, M., Lista, F., Lúquez, C., Mazuet, C., Pirazzini, M., ... Stringer, S. C. (2017). Historical Perspectives and Guidelines for Botulinum Neurotoxin Subtype Nomenclature. *Toxins*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/toxins9010038>
- Porte, M., Chaléat-Valayer, E., Patte, K., D'Anjou, M. C., Boulay, C., & Laffont, I. (2014). Relevance of intraglandular injections of Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: A review. In *European Journal of*

- Paediatric Neurology* (Vol. 18, Issue 6, pp. 649–657). W.B. Saunders Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.05.007>
- Proulx, M., de Courval, F. P., Wiseman, M. A., & Panisset, M. (2005). Salivary production in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(2), 204–207.
<https://doi.org/10.1002/mds.20189>
- Puraviappan, P., Dass, D. B., & Narayanan, P. (2007). Efficacy of Relocation of Submandibular Duct in Cerebral Palsy Patients with Drooling. *Asian Journal of Surgery*, 30(3). [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(08\)60024-X](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(08)60024-X)
- Quezada-Gaon, N., Wortsman, X., Peñaloza, O., & Carrasco, J. E. (2016). Comparison of clinical marking and ultrasound-guided injection of Botulinum type A toxin into the masseter muscles for treating bruxism and its cosmetic effects. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 15(3). <https://doi.org/10.1111/jocd.12208>
- Reddihough, D., Erasmus, C. E., Johnson, H., McKellar, G. M. W., & Jongerius, P. H. (2010). Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. *European Journal of Neurology*, 17. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03131.x>
- Restivo, D., Panebianco, M., Casabona, A., Lanza, S., Marchese-Ragona, R., Patti, F., Masiero, S., Biondi, A., & Quartarone, A. (2018). Botulinum Toxin A for Sialorrhoea Associated with Neurological Disorders: Evaluation of the Relationship between Effect of Treatment and the Number of Glands Treated. *Toxins*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/toxins10020055>
- Rizzatti-Barbosa, C. M., Albergaria-Barbosa, J. R. de, & de Oliveira, D. C. R. S. (2017). Uso da Toxina Botulínica-A na Odontologia. *Full Dentistry in Science*, 8(31). <https://doi.org/10.24077/2017;831-910>
- Rosales, R. L., & Dressler, D. (Eds.). (2016). *Botulinum Toxin Therapy Manual for Dystonia and Spasticity*. InTech. <https://doi.org/10.5772/61878>
- Rossetto, O., & Montecucco, C. (2008). *Presynaptic Neurotoxins with Enzymatic Activities*. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74805-2_6

- Rossetto, O., Pirazzini, M., & Montecucco, C. (2014). Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nature Reviews Microbiology*, 12(8). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3295>
- Ruiz-Roca, J. A., Pons-Fuster, E., & Lopez-Jornet, P. (2019). Effectiveness of the botulinum toxin for treating sialorrhea in patients with parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/jcm8030317>
- Santos, M. T. B. R., Ferreira, M. C. D., Leite, M. F., & Guaré, R. O. (2011). Salivary parameters in Brazilian individuals with cerebral palsy who drool. *Child: Care, Health and Development*, 37(3). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2010.01176.x>
- Savarese, R., Diamond, M., Elovic, E., & Millis, S. R. (2004). Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhea in children with cerebral palsy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 83(4). <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000104680.28335.b9>
- Schiavo, G. G., Benfenati, F., Poulain, B., Rossetto, O., de Laureto, P. P., DasGupta, B. R., & Montecucco, C. (1992). Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*, 359(6398). <https://doi.org/10.1038/359832a0>
- Schiavo, G., Matteoli, M., & Montecucco, C. (2000). Neurotoxins Affecting Neuroexocytosis. *Physiological Reviews*, 80(2). <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.717>
- Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Hametner, E.-M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G., & Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(S3). <https://doi.org/10.1002/mds.23884>
- SHAARI, C. M., WU, B.-L., BILLER, H. F., CHUANG, S.-K., & SANDERS, I. (1998). Botulinum toxin decreases salivation from canine submandibular glands☆☆☆★. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 118(4). [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(98\)70200-1](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(98)70200-1)

- Sillanpää, S., Sipilä, M., Numminen, J., & Rautiainen, M. (2015). The Experience of Treating Drooling with Repeated Botulinum Toxin Injections. *ORL*, 77(6). <https://doi.org/10.1159/000439175>
- Spielmann, N., & Wong, D. (2011). Saliva: Diagnostics and therapeutic perspectives. In *Oral Diseases* (Vol. 17, Issue 4, pp. 345–354). <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01773.x>
- Sposito, M. M. de M. (2009). Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiátrica*, 16(1). <https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v16i1a103037>
- Sposito, M. M. de M., & Teixeira, S. A. F. (2013). Botulinum Toxin A to sialorrhea treatment: a systematic review. *Acta Fisiátrica*, 20(3), 147–151. <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20130024>
- Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2018). Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Neuroscience*, 51. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.02.011>
- Srivanitchapoom, P., Pandey, S., & Hallett, M. (2014). Drooling in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(11). <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.013>
- Strick, M. J., Kelly, C., Soames, J. v., & McLean, N. R. (2004). Malignant tumours of the minor salivary glands - A 20 year review. *British Journal of Plastic Surgery*, 57(7), 624–631. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2004.04.017>
- The Integration of an Idea*. (2004). www.aaohn.org.
- Tighe, A. P., & Schiavo, G. (2013). Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. *Toxicon*, 67. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.011>
- van der Burg, J. J. W., Jongerius, P. H., van Hulst, K., van Limbeek, J., & Rotteveel, J. J. (2006). Drooling in children with cerebral palsy: Effect of salivary flow reduction on daily life and care. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(2), 103–107. <https://doi.org/10.1017/S0012162206000235>

- Varga, G. (2012). Physiology of the salivary glands. In *Surgery (United Kingdom)* (Vol. 30, Issue 11, pp. 578–583). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.09.010>
- Walker, T. J., & Dayan, S. H. (2014). Comparison and overview of currently available neurotoxins. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 7(2).
- Wenzel, R. G. (2004). Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. In *Am J Health-Syst Pharm.*
- Whitcup, S. M. (2021). The History of Botulinum Toxins in Medicine: A Thousand Year Journey. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 263, pp. 3–10). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/164_2019_271
- Wu, K. P.-H., Ke, J.-Y., Chen, C.-Y., Chen, C.-L., Chou, M.-Y., & Pei, Y.-C. (2011). Botulinum Toxin Type A on Oral Health in Treating Sialorrhea in Children With Cerebral Palsy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Child Neurology*, 26(7). <https://doi.org/10.1177/0883073810395391>
- Yu, Y., Chung, C., Tu, Y., Hong, C., Chen, K., Tam, K., & Kuan, Y. (2022). Efficacy and safety of botulinum toxin for treating sialorrhea: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 29(1). <https://doi.org/10.1111/ene.15083>