



FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Pós-Graduação em Harmonização Orofacial

Daphine Caxias Travassos

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA-A PARA FINS NÃO-ESTÉTICOS:
Controle da sialorréia em pacientes com disfunções cerebrais e
neuromotoras**

São Paulo
2022



FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Especialização em Harmonização Orofacial

Daphine Caxias Travassos

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA FINS NÃO-ESTÉTICOS:
Controle da sialorréia em pacientes com disfunções cerebrais e
neuromotoras**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial

Orientador: Prof. Dr. Rogério Albuquerque Marques

Área de Concentração: Odontologia



Daphine Caxias Travassos

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA FINS NÃO-ESTÉTICOS:
Controle da sialorréia em pacientes com disfunções cerebrais e
neuromotoras**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial

Área de Concentração: Odontologia

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída os seguintes professores:

Prof. Alexandre Morita

Prof. Rogério Albuquerque Marques

Profa. Leila Soares Ferreira

São Paulo, 18 de outubro de 2022

RESUMO

A sialorréia, produção excessiva de saliva, é uma preocupação na rotina de cuidados dos pacientes adultos e pediátricos com disfunções cerebrais e neuromotoras. Sua constância pode causar infecções e descamação na região perioral, distúrbios do sono, da fala e da alimentação, pneumonia aspirativa e estigma social do paciente e seus cuidadores. Os tratamentos mais comuns para esse problema são o uso de drogas anticolinérgicas e anti-histamínicas, pouco efetivos e com diversos efeitos colaterais atrelados, e cirurgias como a ligação dos ductos das glândulas, desnervação da parótida e excisão bilateral das glândulas submandibulares. Estes últimos, além de irreversíveis, causam grandes morbidades aos pacientes. O uso de toxina botulínica tipo A (BoNT-A), neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* aparece como uma alternativa eficaz, segura e reversível no controle da sialorréia. Ela age na inibição da liberação pré-sináptica do neurotransmissor acetilcolina nas junções neurosecretórias das glândulas salivares, inibindo a produção e secreção da saliva. Os efeitos colaterais desta medicação quando comparados aos tratamentos mais comuns parecem ser menores e mais toleráveis, a queixa mais comum a sensação de boca seca. As glândulas parótidas e submandibulares são responsáveis por cerca de 90% da saliva produzida pelos seres humanos e, portanto, são as glândulas de escolha para a aplicação da toxina. Dentre as marcas comerciais no mercado, a única aprovada pela União Europeia e pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da sialorréia em adultos é a Xeomin®. A aplicação de 100 unidades (U) nestas glândulas, guiados pela ultrassonografia, subdivididos em 30U para cada parótida e 20U para cada submandibular já são suficientes para reduzir a frequência e severidade da sialorréia e a taxa do fluxo salivar por um período médio de 16 semanas. Em crianças, apesar de não haver um protocolo oficial, a aplicação de 60 a 100U também se mostrou efetivo para o controle da sialorréia, sem maiores intercorrências. Desta forma, este tratamento acessível torna-se um fator importante para melhora da qualidade de vida dos pacientes e daqueles que participam efetivamente de seus cuidados diários, ampliando o uso da BoNT-A que não só para fins estéticos e cosméticos.

Palavras-chave: sialorréia; toxinas botulínicas tipo A; doenças do sistema nervoso

ABSTRACT

Sialorrhea, excessive production of saliva is a great concern in the care routine of pediatric and adult patients with cerebral and neuromotor disorders. When not controlled it can cause infections and shedding of the area around the mouth, sleep, speech and feeding disturbances, aspiration pneumonia and make patients and caregivers to face social stigma. Most common treatments include anticholinergic and antihistamine medication, with low rates of success and many adverse effects associated with, and surgery such as salivary duct ligation, parotid denervation, and bilateral excision of sublingual glands. Nonetheless, those procedures not only are irreversible, but also result in great morbidity to patients. Botulinum Toxin Type A (BoNT-A) is a neurotoxin produced by the bacteria *Clostridium botulinum* arises as an efficient, safe, and reversible alternative treatment to sialorrhea. It inhibits acetylcholine's release in the presynaptic active zone at the salivary glands' neurosecretory junctions. Therefore, inhibiting secretion and production of saliva. Adverse effects related to BoNT-A seem tolerable and cause less damage when compared to previous treatments. The most common reported side effect is dry mouth. The parotid and submandibular glands are responsible for approximately 90% of the whole saliva produced by human beings, thus, are the main target when it comes to injecting BoNT-A. The only trademark approved by the European Union and the Food and Drug Administration (FDA) to treat sialorrhea in adults is Xeomin®. A total dose of 100 units (U) in those glands, applied guided by ultrasound, divided into 30U to each parotid and 20U to each submandibular gland are enough to diminish sialorrhea's frequency and severity, and reduce salivary flow rate for 16 weeks after application. Even though there is no definite protocol to treat sialorrhea in children, the injection of 60U and no more than 100U seems to be effective and barely shows side effects. Treatment with BoNT-A can be considered accessible and an important measure to improve caregivers and patients' quality of life showing that BoNT-A is more than just a cosmetic and esthetic concern.

Keywords: sialorrhea; botulinum toxins, type A; nervous system disease

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BoNT-A - Toxina botulínica do tipo A

FDA - Food and Drug Administration

PSMA - Prostate-Specific Membrane Antibody

U - Unidades

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	PROPOSIÇÃO	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1	Glândulas salivares	11
3.2	Mecanismo de ação da BoNT-A nas glândulas salivares	12
3.3	Tratamento da sialorréia com BoNT-A	12
3.4	Efeitos colaterais da BoNT-A nos pacientes com sialorréia	13
4	DISCUSSÃO	15
5	CONCLUSÃO	21
	REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbia gram positiva *Clostridium botulinum*, responsável pelo botulismo. Esta bactéria foi identificada pela primeira vez em 1985 por van Ermengem. Em 1977, o oftalmologista americano AB Scott utilizou a toxina para fins medicinais no tratamento do estrabismo. Em 1989 Clark e Berris aplicaram a toxina para fins estéticos em um caso de assimetria causada pela paralisia do nervo facial (WATSON et al., 2021).

Há 7 tipos de sorotipos da toxina – de A a G, sendo os subtipos A e B os únicos com aplicabilidade clínica. O tratamento de rugas faciais com a toxina se popularizou nos últimos anos e hoje é um dos procedimentos estéticos não-cirúrgicos mais comuns na rotina clínica de médicos e dentistas no Brasil. Apesar de seu uso comum para fins estéticos e cosméticos, o uso deste medicamento para outros fins vem sendo explorado aos poucos, abrindo caminho para novos propósitos de sua aplicação, entre eles o controle da hiperfunção das glândulas salivares, chamada sialorréia.

A produção excessiva de saliva, conhecida como hipersalivação ou sialorréia, é uma preocupação na rotina de cuidados dos pacientes adultos e pediátricos com disfunções cerebrais e neuromotoras como síndrome de Down, paralisia cerebral, esclerose lateral amiotrófica e Parkinson. Nestes pacientes há uma hiperfunção das glândulas salivares associada a perda de saliva para fora da cavidade bucal devido à falta de coordenação da musculatura orofacial e do pescoço decorrentes da doença que os afeta. Sua constância pode causar infecções e descamação na região perioral, distúrbios do sono, da fala e da alimentação, pneumonia aspirativa, e estigma social do paciente e seus cuidadores. Apesar de não haver risco de morte, os impactos sociais e psicológicos causados pela sialorréia devem ser levados em consideração por nós dentistas (WATSON et al., 2021; HEIKEL et al., 2022).

Entre os tratamentos propostos para o controle da sialorréia estão o uso de drogas anticolinérgicas, como a escopolamina e a atropina, e anti-histamínicas, porém há pouca efetividade e diversos efeitos colaterais atrelados ao seu uso. O tratamento cirúrgico definitivo como a ligação dos ductos das

glândulas, desnervação da parótida e excisão bilateral das glândulas submandibulares podem ser considerados, no entanto, são irreversíveis e causam grandes morbidades aos pacientes (MUÑOZ LORA et al., 2019; TÜRE et al., 2021)

O uso de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) para desnervação química das glândulas salivares foi descrita em 2000 para tratar pacientes com Parkinson. A BoNT-A age pela inibição da liberação pré-sináptica do neurotransmissor acetilcolina nas junções neurosecretórias das glândulas salivares, inibindo a produção e secreção parassimpática da saliva. Os efeitos colaterais desta medicação quando comparados aos tratamentos mais comuns parecer ser menos agressivos e mais toleráveis (HEIKEL et al., 2022).

Seria esta, então, uma alternativa viável para o controle da sialorréia em pacientes com disfunções cerebrais e neuromotoras?

2 PROPOSIÇÃO

A proposição deste trabalho é de apresentar o uso não-estético da toxina botulínica A em pacientes com sialorréia decorrente de disfunções cerebrais e neuromotoras, sua dosagem, aplicação e possíveis efeitos colaterais, a fim de promover a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Glândulas salivares

A saliva é uma arma importante para a manutenção da saúde bucal, entre suas funções temos a hidratação, proteção e lubrificação das mucosas, manutenção do pH bucal e atuação no controle da microbiota local. Ela é produzida pelas glândulas salivares, glândulas exócrinas, compostas por um sistema complexo de ductos e células epiteliais secretoras de saliva chamadas ácinos e são classificadas como maiores e menores. (PROCTOR, 2016)

As glândulas salivares maiores são pareadas e denominadas parótida, submandibular e sublingual. A glândula parótida, é a maior e responsável por cerca de 25% da produção de saliva, produz saliva serosa, secreção aquosa e rica em enzimas. Além disso, a saliva estimulada, ou seja, a produzida quando os músculos mastigatórios estão em ação, é em sua maior parte, produzida por ela. Já a saliva não-estimulada, produzida durante o repouso, é produzida majoritariamente pelas glândulas submandibulares e sublinguais.

A glândula submandibular é denominada mista, pois produz saliva mucosa, de consistência elástica, com atuação lubrificante e protetora da mucosa, e serosa (sendo a serosa em maior quantidade). Compõe cerca de 75% do total de saliva produzida pelo corpo humano. Enquanto a glândula sublingual produz saliva mucosa e 5% da produção salivar. Os maiores ductos excretores de saliva para a mucosa são os ductos de Stensen (parótida), localizados próximos ao 1º molar superior, e os de Wharton (submandibular), próximo ao frênulo lingual. O ducto de Bartholin é o responsável pela secreção da glândula sublingual que drena pelas carúnculas sublinguais. Glândulas salivares menores estão espalhadas pela mucosa e produzem cerca de 1% do total da saliva, a maior parte dela produz saliva mucosa (PROCTOR, 2016)

As glândulas salivares estão associadas ao sistema nervoso autônomo subdividido em simpático, com atuação em parótida e submandibular e parassimpático, controlando sublingual e menores. A excreção de saliva é dependente da acetilcolina, liberada pela inervação parassimpática dos ácinos.

3.2 Mecanismo de ação da BoNT-A nas glândulas salivares

A BoNT-A, neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, é constituída por uma cadeia pesada de 100 kDa, veículo responsável pela entrada do componente na célula, e uma cadeia leve de 50 kDa, denominada parte ativa da molécula. Ela é responsável pela desativação da proteína SNAP-25, responsável pela ligação da membrana da vesícula de acetilcolina, neurotransmissor responsável pela contração muscular, à terminação nervosa pré-sináptica. (MUÑOZ LORA et al., 2019)

Sua atuação nas junções neuromusculares e glandulares, promove bloqueio transiente parassimpático e inativação da liberação simpática da acetilcolina na junção pós-ganglionar, promovendo uma desnervação química das glândulas salivares. O estímulo parassimpático aumenta a oferta de água e eletrólitos, enquanto o estímulo simpático aumenta a síntese e secreção das proteínas nas células acinares. Como resultado há diminuição do fluxo salivar. (REGUEIRA et al., 2019; CORRÊA et al., 2021)

Em ratos, a aplicação de toxina botulínica no complexo de glândulas submandibulares-sublinguais mostrou-se efetiva na diminuição do tamanho dos ácinos e da altura das células estriadas dos ductos, além de maiores áreas de apoptose e menor densidade de anticorpos relacionados à contração das glândulas salivares. A BoNT-A é capaz de alterar a distribuição dos canais de aquaporina-5, havendo diminuição da quantidade de saliva produzida. (REGUEIRA et al., 2019)

3.3 Tratamento da sialorréia com BoNT-A

Desde o fim dos anos 90 e início dos anos 2000, o uso da BoNT-A como controle da sialorréia vem sendo utilizado. Existem diversas marcas no mercado como Botox® (Allergan Pharmaceuticals, Madison, EUA), Botulift® (Medytox, Cheongwon, Coréia do Sul), Xeomin® (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Alemanha), Dysport® (Ipsen, Paris, França), e Prosigne® (Lanzou Institute of Biological Products, Gansu, China). Entre estas, somente a Xeomin® é aprovada pela União Europeia e pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para tratamento da sialorréia em adultos. Isso

ocorreu após a publicação de um estudo clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo realizado em 2019 (HUNG et al., 2021; WATSON et al., 2021)

Apesar dos estudos apresentarem diferentes protocolos de aplicação da BoNT-A para controle da sialorréia, já foi provado que sua administração nas glândulas parótidas e submandibulares é efetivo e seguro na diminuição da atividade muscular e na taxa do fluxo salivar não estimulado, em consequência diminuindo os impactos que a hipersalivação acarreta (JOST et al., 2019; HUNG et al., 2021)

Sua aplicação é usualmente realizada nas glândulas parótidas e submandibulares, que podem ser localizadas pela anatomia ou, preferencialmente, com auxílio da ultrassonografia guiada para evitar possíveis erros durante a prática. Em adultos, a quantidade ideal de aplicação seria de 100 unidades (U) subdivididos em 30U em cada parótida e 20U em cada submandibular, no entanto a aplicação entre 75U e 100U já seria suficiente para reduzir a frequência e severidade da sialorréia. Esta dose é bem tolerada pelos pacientes, apresenta poucos efeitos colaterais e possui duração, em média, de até 16 semanas. (JOST et al., 2019; YU et al., 2022)

Em crianças, sugere-se a quantidade de 60U, não excedendo 4U por kg, sendo 30U por par de glândulas parótida e submandibular. A aplicação pode ser repetida a cada três meses e tem duração média de oito a 12 semanas. No entanto, pelo baixo número de estudos com esse público na literatura não é possível determinar com confiança um protocolo de tratamento definitivo (TAIB et al., 2019; HUNG et al., 2021)

Tanto em crianças, quanto em adultos, a percepção de melhora da frequência e da quantidade de hipersalivação, seja ela relatada por aqueles tratados com a BoNT-A ou por seus cuidadores, é percebida quase que em sua totalidade. Desta forma, este tratamento torna-se um fator importante para melhora da qualidade de vida tanto dos pacientes quanto daqueles que participam efetivamente de seus cuidados diários (SALES et al., 2020)

3.4 Efeitos colaterais da BoNT-A nos pacientes com sialorréia

Apesar do baixo número de estudos disponíveis na literatura, o uso da BoNT-A no tratamento da sialorréia em adultos e pacientes pediátricos mostrou-se seguro, reversível e eficaz. Os efeitos colaterais observados nos diferentes estudos não possuem natureza crítica, são transitórios e mais toleráveis quando comparados às medicações e tratamentos cirúrgicos irreversíveis. (HUNG et al., 2021; HEIKEL et al., 2022)

Dentre eles, são mais comuns a xerostomia (sensação subjetiva de boca seca), espessamento da saliva, disfagia (dificuldade em deglutir) e edema das glândulas salivares. Em caso de erro na aplicação, podem ser observados fraqueza dos músculos que fazem movimento de fechamento da boca e dificuldade em mastigar, porém isso pode ser minimizado se a aplicação for feita de forma guiada com ultrassom. (TAIB et al., 2019; HEIKEL et al., 2022)

Um dos questionamentos a serem levantados como resultado a aplicação de BoNT-A e consequente redução do fluxo salivar seria se essa diminuição poderia ser considerada um risco para o desenvolvimento de cárie, se haveria mudança no sistema de defesa da saliva ou até em sua composição. Até a data de hoje não há estudos que correlacionam o uso da BoNT-A em glândulas salivares com o desenvolvimento de cáries, alteração do pH da saliva, contagem de *Streptococcus mutans* e presença de cáries, por exemplo. Apesar de promissor, os resultados devem ser vistos com cautela visto que o número de estudos disponíveis faz com que dados não sejam altamente confiáveis (CORRÊA et al., 2021)

Altas doses de aplicação de BoNT-A, três a quatro vezes mais do que o recomendado para o tratamento da sialorréia) já foram testadas e, aparentemente, também se mostraram seguras e toleráveis ao corpo humano não havendo efeitos adversos relacionados à deglutição e mastigação (MUELLER et al., 2022)

4 DISCUSSÃO

Apesar dos mais de 20 anos de uso da BoNT-A no controle da sialorréia, há poucos estudos sobre o assunto. Ademais, dos estudos existentes, os mesmos não seguem protocolos semelhantes, variando desde a dose utilizada, glândulas tratadas até a marca comercial da toxina. Dessa forma, dificultando a definição de protocolos precisos e comprovadamente eficazes. No entanto, o uso da BoNT-A parece ser uma alternativa viável para a hipersalivação, especialmente nos casos de pacientes com disfunções cerebrais e neuromotoras.

Em um estudo realizado em ratos, Regueira et al. (2019) avaliaram 35 ratos, subdivididos em grupo controle, grupo tratado com aplicação de gelatina bovina e tratados intraglandularmente com 2,5U BoNT-A da marca Prosigne®. O grupo tratado com BoNT-A recebeu uma aplicação a cada 35 dias, totalizando três aplicações. Este último grupo foi subdividido em dois subgrupos e ao final de 12 (pico de ação) ou 35 dias (fim da ação da droga) da última aplicação, foram coletadas as glândulas do complexo submandibular-sublingual. Foram feitas avaliações histológicas e histométricas, avaliação de apoptose, imunohistoquímicas para anticorpos calponina e actina, relacionados à atividade muscular. Nos grupos avaliados com 12 dias após o tratamento, houve diminuição significativa do tamanho dos ácinos e da altura das células estriadas dos ductos salivares, além de ter se observado menor atividade muscular e sinais de apoptose na estrutura glandular. O grupo com 35 dias mostrou aumento do volume dos ácinos, ductos e células mioepiteliais.

Demonstrou-se que a BoNT-A é capaz de realizar mudanças histológicas e celulares no complexo glandular de ratos com uma tendência de reversibilidade 35 dias após o fim da última aplicação. Dessa maneira, o uso dessa substância foi considerado seguro no tratamento da sialorréia.

Watson et al. (2021) em uma revisão de literatura destaca os principais usos não-estéticos da toxina botulínica em região de cabeça e pescoço. Entre as citadas estão as distonias de laringe, craniocervical, cervical e oromandibular, blefaroespasmos, enxaquecas, paralisia facial, em disfunções de laringe, síndrome de Frey e a sialorréia. Essa revisão corrobora que o procedimento deve ser realizado com BoNT-A, com a aplicação transcutânea

guiada pela anatomia ou por ultrassom, com aplicação de 30 e 20U em cada glândula parótida e submandibular, respectivamente. Em crianças, sugere-se que possa ser feito com sedação com óxido nitroso, anestesia tópica e até geral. O procedimento pode ser repetido semestralmente e poucos efeitos colaterais foram reportados, sendo o principal a sensação de boca seca.

Em uma revisão sistemática com 31 estudos, Heikel et al. (2022) detalha que o uso da BonT-A no tratamento da sialorréia em adultos e pacientes pediátricos é seguro e eficaz. O uso do ultrassom para guiar a aplicação da toxina é necessário para redução de possíveis erros durante a prática. O resultado do tratamento é dependente da dose aplicada, doses mais baixas estão relacionadas ao subtratamento, sendo necessário o que chamamos de “retoque”. Em crianças, 50U de Botox® nas glândulas submandibulares é seguro e efetivo, enquanto a aplicação em dois pares de glândulas (parótida e submandibular) pode variar de 60 a 100U, com taxas baixas de complicação. Não há evidências suficientes para eleger a técnica com aplicações nos dois pares de glândulas como a de preferência, apesar de parecer ser mais efetivo. Nos estudos incluídos nesta revisão, a maioria não apresentou maiores complicações, sendo a mais comum a disfagia causada pela difusão da toxina na musculatura e tecidos moles adjacentes à aplicação.

Hung et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática com metanálise, considerada nível 1 em evidência científica, com apenas quatro estudos e considerou que a aplicação de BonT-A para sialorréia é uma aplicação segura, reversível e efetiva no tratamento de hipersalivação de crianças com paralisia cerebral, com poucos efeitos adversos e que não oferece risco de morte ao paciente. A aplicação pode ser feita a cada três meses, com duração de oito a 12 semanas e sugere-se não exceder a quantidade de 4U por kg. Porém poucos estudos foram avaliados nesta revisão sistemática, sendo necessário mais estudos para determinar a dose ideal e quais glândulas devem ser tratadas.

Já na revisão sistemática com metanálise com 17 estudos escrita por Yu et al. (2021) chegou-se à conclusão que há grau moderado de evidência para o uso de BoNT-A (Xeomin®) 100U para controle da sialorréia em adultos com doenças neurológicas, sem efeitos adversos graves relacionados à disfagia, por após quatro a 12 semanas da aplicação. Para crianças, o grau de evidência

foi considerado baixo e, portanto, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para validar qualquer tipo de protocolo nesses pacientes

Em sua revisão sistemática, Corrêa et al. (2021) avaliaram se a aplicação de BoNT-A nas glândulas de pacientes com sialorréia poderia acarretar em um maior risco e desenvolvimento de cárie, modificar a composição salivar (pH oral, capacidade tampão e osmolalidade) e carga de bactérias cariogênicas (*Streptococcus mutans* e *Lactobacilli*). Cinco estudos foram incluídos na análise com a conclusão de que até aquela data não havia evidências que a aplicação de toxina estivesse associada à modificação dos parâmetros citados acima. Apesar disso, o resultado deve ser visto com cautela, devido aos poucos trabalhos analisados e as diferenças metodológicas e limitações aplicadas a cada um.

Jost et al. (2019) realizou um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado para avaliar a eficácia e segurança da BoNT-A Xeomin® nas doses de 75U e 100U para o tratamento de sialorréia em pacientes com Parkinson, Parkinson atípico, infarto ou dano cerebral traumático com histórico de sialorréia comprovado por pelo menos três meses antes da seleção para o estudo. Após este trabalho, essa medicação foi aprovada pela FDA e pela União Europeia para o uso da Xeomin® como tratamento da sialorréia em adultos.

Neste estudo multicêntrico foram avaliados 173 pacientes, divididos em grupo placebo, grupo que recebeu 75U, sendo 22,5U em cada parótida e 15U em cada submandibular e 100U divididas em 30U para cada parótida e 20U para cada submandibular. A aplicação única foi guiada por ponto anatômico ou por ultrassom e os pacientes acompanhados por 16 semanas. Os grupos tratados apresentaram redução da taxa e fluxo salivar não estimulado, sendo estatisticamente significativo no grupo que recebeu 100U. Além disso, o score de percepção de mudança de sua condição realizada pelo paciente foi maior nos grupos tratamento, assim como a diminuição da severidade e frequência da sialorréia. Efeito colateral foi observado em, aproximadamente, 9% dos casos dos grupos tratados, sendo os principais relatados sensação de boca seca e disfagia.

Este estudo demonstra que a aplicação de Xeomin® 100U é efetiva para controle e tratamento da sialorréia em adultos, a dose é bem tolerada, com poucos efeitos colaterais associados e duração de até 16 semanas. Vale salientar que este estudo foi encomendado pela empresa responsável pela medicação.

O uso da BoNT-A também foi analisado por Mueller et al. (2022) para avaliar a segurança da aplicação de altas doses da medicação em parótidas e submandibulares com o possível efeito de radioproteção em pacientes oncológicos em terapia com radioligantes, como é o caso do PSMA (Prostate-Specific Membrane Antibody) para câncer de próstata e radioiodoterapia para câncer de tireoide. Nestes tratamentos, o radioligante se une a receptores nas glândulas salivares, as inativando e as destruindo, conseqüentemente, diminuindo o fluxo salivar e piorando a qualidade de vida destas pessoas.

A pesquisa foi realizada em 10 homens, com câncer de próstata em estágio avançado, refratários aos tipos de tratamento existentes. Foi realizado a aplicação da BoNT-A Xeomin® em seis pontos na parótida direita (100U a 170U) e três pontos na submandibular esquerda (50 a 80U), com um centímetro de distância entre eles, não ultrapassando 30U por ponto e sendo a dose máxima de 250U. As injeções foram realizadas duas semanas antes do tratamento com o antígeno PSMA-tandem.

O tratamento foi bem tolerado pelos pacientes e os efeitos colaterais considerados não-graves, sendo uma leve sensação de boca seca o mais comum. Este foi considerado o primeiro estudo a verificar que doses de até 250U são seguros quando distribuídos por vários pontos de aplicação guiados por ultrassom e feitos por clínicos experientes.

O controle da sialorréia em crianças com paralisia cerebral causada pelo Zika vírus (*Flavivirus Flaviviridae*) foi avaliado por Sales et al. (2020). Este vírus, transmitido pelos mosquitos do gênero *Aedes* causou uma epidemia no Brasil, especialmente na região Nordeste, no ano de 2015 causando diversas morbidades em fetos, que ao nascerem apresentavam microcefalia e formas severas de paralisia cerebral. O estudo utilizou a BoNT-A Dysport®, aplicada em dois pontos na parótida e um na submandibular com auxílio de referência anatômica, 25U por glândula. Foi observado a diminuição da severidade e

frequência da hipersalivação nos grupos tratados com a toxina, e dos 23 participantes da pesquisa, apenas dois apresentaram efeitos adversos, em nenhum caso houve piora do quadro.

Taib et al. (2019) realizaram um estudo prospectivo em 34 crianças que não obtiveram resultados satisfatórios no controle da sialorréia com tratamentos conservadores. A toxina botulínica tipo A, não identificada no estudo, foi aplicada nos pacientes sob anestesia geral, de forma guiada por ultrassom, sendo 15U em dois pontos para cada par de glândulas parótidas e submandibulares, totalizando 60U. O acompanhamento foi feito em um, seis e oito meses. Apesar de pouco esclarecido no trabalho, dos 79 pacientes avaliados, 21 realizaram duas ou mais novas aplicações, em média, a cada sete meses, destes apenas uma apresentou disfagia. A melhora da frequência e severidade da sialorréia foi percebida pelos cuidadores ocorreu uma semana e meia após a aplicação, com duração média de três meses e meio.

Acredita-se que repetir as aplicações poderia levar a um prolongamento da desnervação química das glândulas e consequente atrofia das mesmas e redução da sialorréia. No entanto, neste estudo, poucos pacientes receberam mais de duas aplicações, sendo assim, havendo necessidade de mais estudos, porém, foi sugerido que o uso repetido da BoNT-A no tratamento de crianças com sialorréia que são resistentes a outros tratamentos não-invasivos parece ser efetivo.

Por fim, Türe et al. (2021) também avaliaram a severidade e frequência da hipersalivação em crianças. Os pacientes incluídos nos estudos estavam internados devido a doenças neurológicas. Outros parâmetros avaliados foram a dimensão das glândulas parótidas e submandibulares e a frequência de aspiração da boca ou a traqueostomia pré e pós-aplicação. Foi aplicada a BoNT-A Botox®, em dois pontos nas parótidas e um na submandibular, guiado por ultrassom, na dose de 1U/kg/glândula, sem exceder 100U.

22 pacientes foram acompanhados por um, três, seis, nove e 12 meses após a aplicação, como resultado, houve diferença estatística relacionada a diminuição da severidade e frequência da sialorréia, da quantidade de saliva coletada antes e após procedimento, e das dimensões das glândulas tratadas. Além disso, houve aumento do tempo entre aspirações consecutivas tanto em boca quanto na traqueostomia. Outro fator importante notado foi a diminuição

do número de admissões hospitalares dessas crianças durante o período de um ano, visto que internações são extremamente custosas para os pacientes e para o hospital. Apenas dois pacientes não obtiveram melhora na primeira aplicação do produto, porém, após a segunda aplicação houve diminuição da severidade e frequência da hipersalivação. Não foram observados efeitos colaterais nestes pacientes. O estudo sugere que, apesar de não haver consenso, a dose de 1U/kg/glândula pode ser utilizada em pacientes pediátricos de forma segura.

5 CONCLUSÃO

Apesar da BoNT-A ser conhecida, essencialmente, por seus benefícios no tratamento de rugas faciais, possui diversas aplicações no ambiente médico/odontológico que não o fim estético e cosmético. Entre eles, o controle da sialorréia decorrente de disfunções cerebrais e neuromotoras em pacientes adultos e pediátricos se destaca.

Utilizada desde o fim dos anos 90 e começo dos anos 2000 para tal finalidade, ainda não há um consenso quanto à dose a ser aplicada, quais glândulas trabalhar, qual o tempo de intervalo entre as aplicações, por exemplo, no entanto, os estudos atuais já demonstram sua superioridade perante aos tratamentos pré-existentes devido à sua segurança, baixos números de efeitos colaterais e, principalmente sua reversibilidade.

Grande parte das marcas comerciais já foram testadas por diferentes grupos de pesquisa, e apesar dos bons resultados, a única aprovada pela União Europeia e pela FDA para o tratamento de sialorréia em adultos é a Xeomin®. No entanto, tanto em adultos quanto em crianças a aplicação de até 100U nas glândulas submandibulares e parótidas se mostrou efetiva, segura para a diminuição da severidade, intensidade e taxa de fluxo salivar por, pelo menos, 16 semanas e com efeitos colaterais transitórios e não-graves.

Para que um protocolo seja definido para crianças e adultos no tratamento da sialorréia, mais estudos, especialmente ensaios clínicos, sejam realizados. A BoNT-A amplia as possibilidades de tratamento dessa alteração e mostra impactar positivamente a qualidade de vida não somente dos pacientes, mas também de seus cuidadores.

REFERÊNCIAS

CORRÊA, L-B; BASSO, M-B; SOUSA-PINTO, B.; *et al.* Oral health effects of botulinum toxin treatment for drooling: a systematic review. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 26, n. 2, p. e172–e180, 2021.

HEIKEL, Tiffany; PATEL, Shivam; ZIAI, Kasra; *et al.* Botulinum toxin A in the management of pediatric sialorrhea: A systematic review. **The Annals of otology, rhinology, and laryngology**, p. 34894221078365, 2022.

HUNG, Shang-An; LIAO, Chung-Lun; LIN, Wei-Pin; *et al.* Botulinum toxin injections for treatment of drooling in children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. **Children (Basel, Switzerland)**, v. 8, n. 12, p. 1089, 2021.

JOST, Wolfgang H.; FRIEDMAN, Andrzej; MICHEL, Olaf; *et al.* SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. **Neurology**, v. 92, n. 17, p. e1982–e1991, 2019.

MUELLER, Joerg; LANGBEIN, Thomas; MISHRA, Aditi; *et al.* Safety of high-dose botulinum Toxin injections for parotid and submandibular gland radioprotection. **Toxins**, v. 14, n. 1, p. 64, 2022.

MUÑOZ LORA, V. R. M.; DEL BEL CURY, A. A.; JABBARI, B.; *et al.* Botulinum toxin type A in dental medicine. **Journal of dental research**, v. 98, n. 13, p. 1450–1457, 2019.

PROCTOR, Gordon B. The physiology of salivary secretion. **Periodontology 2000**, v. 70, n. 1, p. 11–25, 2016.

REGUEIRA, Luciana Silva; BARATELLA-EVÊNCIO, Liriane; DE OLIVEIRA, Jaciel Benedito; *et al.* Effects of chronic treatment with botulinum toxin type A in salivary glands of rats: Histological and immunohistochemical analyses. **Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 48, n. 8, p. 728–734, 2019.

SALES, Henrique F.; CERQUEIRA, Caroline; VAZ, Daniel; *et al.* The impact of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in children with cerebral palsy secondary to Congenital Zika Syndrome: an observational study. **Neurological research**, v. 43, n. 1, p. 54–60, 2021.

TAIB, B. G.; WILLIAMS, S. P.; SOOD, S.; *et al.* Treatment of sialorrhoea with repeated ultrasound-guided injections of botulinum toxin A into the parotid and submandibular glands. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, v. 57, n. 5, p. 442–448, 2019.

TURE, E.; YAZAR, A.; DUNDAR, M. A.; *et al.* Treatment of sialorrhea with botulinum toxin A injection in children. **Nigerian journal of clinical practice**, v. 24, n. 6, p. 847–852, 2021.

WATSON, Natalie Anne; SIDDIQUI, Zohaib; MILLER, Benjamin John; *et al.* Non-aesthetic uses of botulinum toxin in the head and neck. **European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery**, v. 278, n. 11, p. 4147–4154, 2021.

YU, Ya-Chien; CHUNG, Chen-Chih; TU, Yu-Kang; *et al.* Efficacy and safety of botulinum toxin for treating sialorrhea: A systematic review and meta-analysis. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, v. 29, n. 1, p. 69–80, 2022.