



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA
EM PATOLOGIAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES**

Trabalho submetido por
Carina Carmo Serra
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA TOXINA BOTULÍNICA EM
PATOLOGIAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES**

Trabalho submetido por
Carina Carmo Serra
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Doutor José Grillo Evangelista

Outubro de 2014

DEDICATÓRIA

Ao meu avô
A minha eterna figura paterna
O responsável por aquilo que hoje sou

Saudades.

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor José Grillo Evangelista, pela disponibilidade e apoio para a realização deste trabalho.

À pessoa mais importante, a minha mãe, sem ela nada disto seria possível, obrigada por me conseguir aturar quando estou no meu pior e ter sempre as melhores palavras para dizer, o grande pilar da minha vida.

À minha Magna, obrigada pelo carinho e orgulho, e por ser a segunda melhor e mais engraçada pessoa que eu tive oportunidade de conhecer e também por fazer parte da melhor família que poderia desejar.

À Ana e ao Luís por todo o apoio e carinho.

Ao resto da família um enorme obrigado por acreditarem em mim.

Um caloroso agradecimento à Duarte e à Jané, as minhas confidentes e parte daquilo que hoje sou, muitos anos passaram e mais virão.

À Macedo que nunca se esqueceu de me apoiar e de se preocupar comigo, uma amizade incansável.

Às minhas Glamz (D, J, M, T, B, V), que me fizeram perceber a verdadeira definição de amizade.

Aos mafiosos do jardim.

Especial obrigada ao Miguel, por toda a paciência e abrigo nesta reta final.

À minha madeirense preferida, Lace, por todas as partilhas de nervos e alegrias.

À Soeira pelas refeições que fez na bimby nestes últimos anos e por todas as partilhas de alegrias e confidências.

RESUMO

A toxina botulínica é uma estrutura proteica com propriedades biológicas específicas, que a tornaram não só numa das mais potentes toxinas letais, como também num agente terapêutico eficaz no tratamento de condições neurológicas.

Este trabalho foca as suas qualidades terapêuticas relativamente às patologias das glândulas salivares, nomeadamente no tratamento da sialorreia.

A sialorreia é descrita como sintoma de outras condições patológicas com impacto nas glândulas salivares e no mecanismo de produção e controlo de saliva na cavidade oral.

Esta neurotoxina foi isolada em sete serotipos diferentes, com mecanismos e durações de ação específicos entre eles, cada um com características biológicas diferentes, contudo apenas dois destes são comercializados atualmente.

Nesta revisão são descritos meios, técnicas e dosagens utilizadas por vários investigadores e abordadas as vantagens e desvantagens da sua utilização.

São várias as propostas de tratamento desta patologia, no entanto é cada vez maior a adesão à toxina botulínica devido ao sucesso do seu efeito terapêutico e às mínimas reações adversas associadas.

A abordagem terapêutica com toxina botulínica para o tratamento da sialorreia deve continuar a ser desenvolvida, com o objetivo de definir as melhores técnicas e doses para obtenção da máxima eficácia, com menores efeitos adversos.

Palavras-chave: toxina botulínica, sialorreia, hipersalivação, tratamento

ABSTRACT

The botulinum toxin is a protein structure with specific biologic properties, those characteristics made it one of the most lethal toxins known, as well as a effective therapeutic agent in the treatment of neurologic conditions.

This review aims to the therapeutic qualities in respect of salivary glands pathologies, focusing on the treatment of sialorrhea.

Drooling is described as a symptom of other pathological conditions affecting the salivary glands and the production and control of saliva in the oral cavity mechanism.

The Botulinum neurotoxin was isolated in seven different serotypes, with a specific mechanism and duration of action between them, each one with different biological characteristics; nevertheless, only two of them are currently on the market.

In this review, techniques and dosages used by various investigators, as well as the advantages and disadvantages of their use are described.

There are many treatment proposes for this pathology, however, the adherence to botulinum toxin is increasing, due to the success of therapeutic effect and minimal adverse reactions associated.

The therapeutic approach for the treatment of drooling with botulinum toxin should continue to be developed, in order to define the best techniques and doses for maximum effectiveness, with fewer adverse effects.

Key words: botulinum toxin, sialorrhea, drooling, treatment

ÍNDICE GERAL

I. Introdução.....	17
II. Desenvolvimento.....	19
1. Saliva e glândulas salivares	19
1.1 Glândula Parótida.....	20
1.2 Glândula Submandibular.....	21
1.3 Glândula Sublingual.....	22
2. Sialorreia.....	23
2.1 Etiologia da sialorreia.....	23
2.2 Diagnóstico da sialorreia.....	25
2.3 Medição do fluxo salivar.....	26
2.4 Condições de admissão de doentes	29
2.4.1 Inclusão de doentes.....	29
2.4.2 Exclusão de doentes	29
3. Toxina Botulínica	31
3.1 Botulismo	31
3.2 Origem da Toxina Botulínica.....	32
3.3 Tipologias da Toxina Botulínica	35
3.3.1 Mecanismo de ação	38
3.3.2 Duração de ação.....	41
3.4 Aplicação da Toxina Botulínica nas Glândulas Salivares.....	43

3.4.1 Anestesia vs sedação	43
3.4.2 Orientação para localização dos locais de injeção.....	43
3.4.3 Técnicas de aplicação	46
3.4.4 Dosagem	48
3.4.5 Comparação entre a toxina botulínica A e B.....	50
3.4.6 Protocolo de aplicação.....	52
3.5 Vantagens da aplicação da Toxina Botulínica.....	53
3.6 Desvantagens da aplicação da Toxina Botulínica.....	54
3.6.1 Reações adversas relacionadas com a injeção de TB.....	54
3.6.2 Reações adversas relacionadas com BoNT/A e BoNT/B	54
4. Outras opções de tratamento para a sialorreia	55
4.1 Terapêutica Motora Oral	55
4.2 Terapêutica Farmacológica	56
4.3 Terapêutica Radiológica.....	57
4.4 Intervenções Cirúrgicas.....	58
4.5 Fotocoagulação dos canais salivares	58
4.6 Acupuntura lingual.....	59
5. Considerações sobre o tratamento com toxina botulínica	60
III. Conclusão	63
IV. Referências Bibliográficas.....	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Glândulas salivares major e seus canais excretores (adaptado de Mescher, 2013).....	20
Figura 2: Os sete serotipos de TB ordenados cronologicamente segundo as suas descobertas e as respectivas fontes de identificação (adaptado de Davletov et al., 2005)36	
Figura 3: Estrutura dos serotipos A e E da toxina botulínica, respectivamente (LC – cadeia leve/domínio catalítico; Hc – cadeia pesada/domínio de ligação; Hn – cadeia pesada/domínio de translocação) (retirado de Masuyer et al., 2014)	37
Figura 4: Exocitose da vesícula sináptica vs mecanismo de ação da toxina botulínica . a) Formação do complexo SNARE para exocitose da vesícula sináptica. b) Mecanismo de ação da toxina botulínica (4 passos) (retirado de Masuyer et al., 2014)	40
Figura 5: Complexo SNARE envolvido na exocitose da vesícula sináptica (retirado de Masuyer et al., 2014).....	40
Figura 6: Clivagem de proteínas SNARE – (a) TB/A e TB/E com diferentes localizações específicas para a degradação da SNAP-25; (iii) TB/C associada à degradação da syntaxina; (b) Os serotipos B, D, F e G clivam em diferentes localizações específicas a proteína VAMP (adaptado de Davletov et al., 2005).....	42
Figura 7: Injeção de TB sobre a glândula submandibular através de palpação bimanual (retirado de Sidebottom, May & Madahar, 2013)	44
Figura 8: Injeção na glândula submandibular com orientação por ultrassons (retirado de Bhayani & Suskind, 2008).....	45
Figura 9: Injeção na glândula parótida com orientação por ultrassons (retirado de Bhayani & Suskind, 2008).....	45
Figura 10: Regiões para injeções de TB nas glândulas parótida e submandibular (retirado de Bhayani & Suskind, 2008)	47
Figura 11: Aplicação da toxina botulínica nas glândulas submandibulares de uma criança, através de ultrassons (adaptado de Blake, MacCuspie, & Corsten, 2012).....	47

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Etiologia da sialorreia (adaptado de Meningaud et al., 2006).....	24
Tabela 2: Medição do fluxo salivar – medidas objetivas e subjetivas (adaptado de Porte et al., 2014).....	26
Tabela 3: Escala de severidade e frequência (adaptado de Hassin-Baer et al., 2005)....	27
Tabela 4: <i>Teacher Drooling Scale</i> (adaptado de Jongerius et al., 2004).....	27
Tabela 5: Medição da sialorreia. <i>Sialorrhea Scoring Scale</i> (adaptado de Assouline et al., 2014).....	28
Tabela 6: Avaliação entre peso salivar, imunoglobulinas, albumina, total de proteínas e três métodos de avaliação da sialorreia diferentes. (T0 – medição antes da administração de TB/placebo; T1 – medição quatro semanas após a administração) (adaptado de Steinlechner et al., 2010)	29
Tabela 7: Revisão histórica da aplicação clínica da toxina botulínica (adaptado de Mahajan & Brubaker, 2007).....	33
Tabela 8: Aplicações clínicas da toxina botulínica (adaptado de Dressler, 2012; Lim & Seet, 2007).....	34
Tabela 9: Serotipos de TB comercializada com respectivos fabricantes (adaptado de Bhayani & Suskind, 2008; Davletov et al., 2005; Naumann et al., 2013).....	38
Tabela 10: Serotipos da toxina botulínica e suas proteínas SNARE correspondentes (adaptado Masuyer et al., 2014)	41
Tabela 11: Doentes pediátricos: doses de TB/A dependentes do peso (adaptado de Porte et al., 2014).....	49
Tabela 12: Tabela de métodos e doses utilizados na aplicação de TB (NR – Não Referido; US – Ultrassons; AG – Anestesia Geral)	50

Tabela 13: Duração do efeito terapêutico das diferentes toxinas botulínicas comercializadas	51
---	----

ÍNDICE DE SIGLAS

ALSFRS: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*

DCI: Denominação Comum Internacional

DL₅₀: Dose letal mediana

DQ: Drooling Quocient

ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica

FDA: Food and Drugs Administration

Ig: Imunoglobulina

kb: unidade de peso molecular

kDa: unidade de massa atômica/molecular

ml: mililitros

SNAP-25: Synaptosomal-associated membrane protein of 25kDa

SNARE: Soluble N-ethylmaleimide-sensitive Fusion Attachment protein Receptor

SSS: Sialorrhea Scoring Scale

TB/A: Toxina Botulínica A

TB/B: Toxina Botulínica B

TB/C: Toxina Botulínica C

TB/D: Toxina Botulínica D

TB/E: Toxina Botulínica E

TB/F: Toxina Botulínica F

TB/G: Toxina Botulínica G

TB: Toxina Botulínica

TDS: Teacher's Drooling Scale

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VAMP: Vesicle-associated membrane protein

VS2: Synaptic vesicle protein 2

I. Introdução

A toxina botulínica é conhecida por ser uma boa opção no tratamento de condições neuromusculares e de rugas faciais, com resultados eficazes e poucos efeitos adversos, o seu estudo tem sido também desenvolvido como terapêutica a síndromes hipersecretórias (Rossetto, Megighian, Scorzeto, & Montecucco, 2013).

É neste último âmbito em que se foca esta revisão bibliográfica, em que o seu objetivo é abordar uma das opções terapêuticas para patologias hipersecretórias das glândulas salivares, recorrendo à utilização da toxina botulínica (TB).

Das patologias glandulares descritas pela literatura como possíveis de serem tratadas com esta toxina destacam-se hiperidrose, síndrome de Frey, sialorreia, epífora, rinorreia, sialadenite, contudo nesta revisão o objetivo é dar primazia à sialorreia tanto como patologia, como sintoma de outras patologias mais complexas como paralisia cerebral, esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou doença de Parkinson (Reddihough, Erasmus, Johnson, McKellar, & Jongerius, 2010).

É cada vez maior a recorrência a esta toxina para diversos tratamentos clínicos, nomeadamente hiperexcitabilidade das terminações nervosas periféricas e síndromes de hipersecreção, tais como distonias, distúrbios neurovegetativos, doença de Parkinson, hiperidrose axilar e ainda, no tratamento da sialorreia (Costa & Ferreira, 2008; Tighe & Schiavo, 2013).

“A toxina botulínica é originada a partir da bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*” apresenta um mecanismo de ação específico e características que lhe conferem elevada toxicidade e ao mesmo tempo uma importância terapêutica significativa (Sposito, 2009). Este autor refere ainda, a sua utilização como arma biológica durante a Segunda Guerra Mundial. Sendo que a dose letal registada para os humanos, por inalação, é de 0.001µg/kg, o que a distingue pelo elevado potencial tóxico “Um único grama de BoNT/A, apropriadamente distribuída, em condições ambientais ideais, é capaz de matar um milhão de pessoas” (Sposito, 2009).

Torna-se então importante o conhecimento de características como origem, tipologias e seus distintos mecanismos de ação e duração, reações adversas e limitações

desta substância, indicando técnicas e procedimentos na terapêutica destas patologias. É reconhecida pela literatura a falta de compreensão e conhecimento relativamente aos mecanismos de ação e duração desta neurotoxina (Rossetto et al., 2013; Simpson, 2013).

A sialorreia é uma barreira física e psicológica, tanto para doentes como para os seus responsáveis, ignorar esta condição pode acarretar impactos negativos como baixa autoestima, ansiedade, vergonha, limitação do contato físico entre familiares e amigos, e ainda isolamento social e emocional (Khan et al., 2011).

Na literatura distinguem-se vários tratamentos para a sialorreia como terapia da fala, medicação, radioterapia e ainda, procedimentos mais invasivos como excisão de glândulas. Todavia, todos eles apresentam efeitos adversos significativos como limitação da medicação a doentes geriátricos, maior incidência de neoplasias malignas na opção por radioterapia, e a exposição dos pacientes aos riscos da anestesia geral em caso de excisão de glândulas (Costa & Ferreira, 2008; Meningaud, Pitak-Arnop, Chikhani, & Bertrand, 2006).

II. Desenvolvimento

1. Saliva e glândulas salivares

A saliva é responsável pela proteção da cavidade oral, na sua ausência o risco de ulcerações, infecções e cárie dentária tendem a aumentar; é composta por uma parte serosa e outra mucosa. Como constituintes principais apresenta cálcio e fosfato, essenciais no processo de remineralização dentária. Intervém nos processos de digestão do bolo alimentar, pela α -amilase, e ainda, lubrifica a garganta facilitando a deglutição (Bavikatte, Sit, & Hassoon, 2012).

Os componentes orgânicos e inorgânicos, que atuam na defesa contra invasões bacterianas e virais, são mucinas, lípidos, imunoglobulinas, lisozimas, lactoferrina, peroxidase salivar e mieloperoxidase (Bavikatte et al., 2012).

A deglutição é um ato involuntário, o qual é realizado uma vez por minuto num adulto. Este depende da sensibilidade de acumulação da saliva na cavidade oral, sendo esta realizada pela língua, a qual transfere a saliva acumulada para a região posterior da boca promovendo a deglutição (Fairhurst & Cockerill, 2011).

Um adulto saudável é capaz de secretar cerca de 1000 a 1500 mililitros (ml) de saliva por dia, sendo esta composta por água, eletrólitos, lubrificantes, composto antimicrobianos, enzimas e fatores de crescimento; já as crianças antes da puberdade apenas conseguem produzir cerca de 750 a 900 ml (Jeung, Lee, Kim, & Yeo, 2012; Porte et al., 2014; Varga, 2012).

A produção de saliva é regulada pelo sistema nervoso autónomo, que compreende o sistema nervoso parassimpático que controla a quantidade de saliva produzida e o sistema nervoso simpático responsável pela qualidade da saliva (Fairhurst & Cockerill, 2011; Porte et al., 2014).

O processo de secreção salivar é constituído por duas fases, uma primeira fase de secreção dos eletrólitos, ativada pelo sistema nervoso parassimpático e por uma fase de secreção proteica, a qual é estimulada pelo sistema nervoso simpático, ambos controlados pelo sistema nervoso autónomo (Ellis, 2012; Varga, 2012).

As glândulas salivares são constituídas por três pares de glândulas major e mais de 750 glândulas minor, distribuídas ao longo da cavidade oral, seios perinasais, faringe

e vias aéreas superiores, exceto na gengiva e na parte anterior do palato duro (Abdullah, Rivas, & Srinivasan, 2013; Varga, 2012).

As glândulas maior, parótida, submandibular e sublingual são responsáveis pela produção de 92-95% do volume total de saliva, sendo que a parótida é responsável pela secreção serosa, a sublingual pela secreção mucosa e a submandibular por uma secreção mista (mucosa e serosa); a menor percentagem de produção de saliva é produzida pelas glândulas minor, também de secreção mista (Ellis, 2012; Jeung et al., 2012; Varga, 2012).

É importante o conhecimento das estruturas anatómicas associadas às glândulas salivares major, uma vez que são feitas injeções da toxina botulínica para o tratamento das suas patologias [Figura 1].

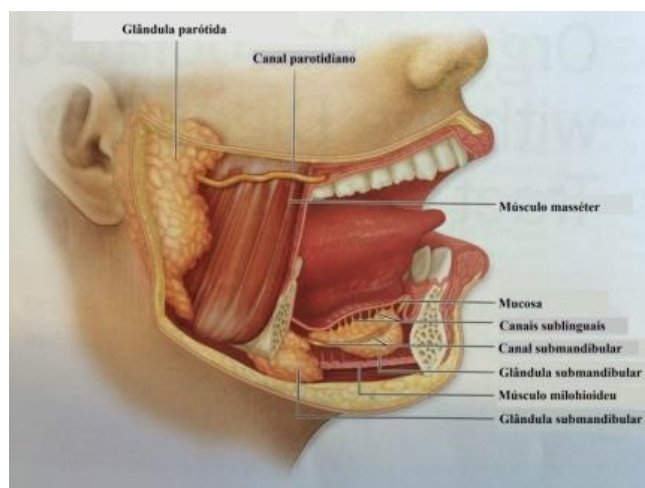


Figura 1: Glândulas salivares major e seus canais excretores (adaptado de Mescher, 2013)

1.1 Glândula Parótida

A glândula parótida é a maior das glândulas major e tem uma forma prismática triangular. Relaciona-se acima com o meato auditivo externo; abaixo com o ventre posterior do músculo digástrico; anteriormente alcança o ramo ascendente da mandíbula cobrindo o músculo masséter; mesialmente com a apófise estilóide e os seus músculos associados (Martins dos Santos et al., 2011; Ellis, 2012).

O canal excretor da parótida – canal parotidiano – o qual se origina na porção anterior da glândula, percorre o masséter, atravessa o músculo bucinador para a cavidade oral, onde se encontra o orifício de excreção ao nível do segundo molar superior (Ellis, 2012) [Figura 1].

Esta glândula é vascularizada pelos ramos parotidianos das artérias carótida externa e auricular posterior, o sistema venoso é drenado para a veia jugular externa, e a sua inervação é feita pelo nervo aurículo-temporal, pelo ramo auricular do plexo cervical superficial e do simpático (Martins dos Santos et al., 2011).

A sua palpação é feita ao nível do ramo da mandíbula, entre o músculo esternocleidomastóideo e o processo mastóide. Esta glândula é constituída por dois lobos – superficial e profundo – que se encontram separados pelo nervo facial. Aquando da avaliação desta glândula consegue-se prever o trajeto do nervo identificando algumas estruturas como o orifício estilomastóide, veia retromandibular, ventre posterior do digástrico e o ramo mandibular, sendo que o método mais fácil é através da conexão do nervo facial desde o ventre posterior do digástrico até à superfície lateral do ramo da mandíbula (Beale & Madani, 2006).

1.2 Glândula Submandibular

A glândula submandibular é classificada como a segunda maior glândula salivar, localiza-se no triângulo submandibular. Apresenta dois lobos, um superficial e outro profundo que se ligam pelo bordo posterior do músculo milohióideu (Beale & Madani, 2006).

Apresenta três bordos, em que o bordo lateral relaciona-se com o bordo inferior da mandíbula. O bordo superior relaciona-se anteriormente com o músculo milohióideu e posteriormente com o sulco alvéolo-lingual, por último o bordo inferior que é convexo para baixo. A irrigação é feita pelas artérias facial e submentoniana, sendo que a veia facial é responsável pela drenagem venosa. É a partir do nervo lingual que se origina a inervação pelo gânglio submaxilar, nervo lingual e da corda do tímpano (Martins dos Santos et al., 2011).

A palpação desta glândula deverá ser feita bimanualmente, com um dedo por baixo do ângulo da mandíbula e outro no pavimento da boca. A palpação do lobo profundo desta glândula pode ser feita no pavimento da boca. O canal excretor da

glândula submandibular – canal submandibular – tem o seu orifício na cavidade oral à frente da própria glândula, passando pelo bordo posterior do músculo milohióideu, e continuando numa direção ântero-superior entre os músculos hioglosso e milohióideu. Passa à frente e mesialmente à glândula sublingual (Beale & Madani, 2006; Ellis, 2012) [Figura 1].

1.3 Glândula Sublingual

Está localizada por baixo da mucosa no pavimento da boca, à frente do lobo profundo da glândula submandibular e é separada da base da língua pelo canal submandibular e pelo nervo lingual (Ellis, 2012).

A secreção de saliva é feita por 15 a 30 canais excretores, em que o maior é o canal sublingual, que se localiza na face profunda desta glândula, contorna o canal submandibular e tem o seu orifício de excreção na carúncula sublingual. Os canais menores tanto podem proceder à libertação de saliva diretamente pelo pavimento da boca, como se podem anastomosar ao canal submandibular para uma secreção conjunta (Martins dos Santos et al., 2011; Ellis, 2012).

A irrigação é feita pela artéria sublingual, enquanto a drenagem venosa é realizada pelas veias profundas da língua. A inervação cabe ao gânglio sublingual e da corda do tímpano, por meio do nervo sublingual (Martins dos Santos et al., 2011).

2. Sialorreia

A sialorreia é uma condição fisiológica em crianças até aos 15-18 meses de idade, apesar disto só a partir dos 4 anos é considerada patológica; é resultado do processo de maturação da função motora orofacial e coordenação da deglutição (Meningaud et al., 2006; Wong, Sun, & Wong, 2001).

Esta condição pode dever-se ao aumento de produção de saliva, por exemplo por hipertrofia das glândulas salivares, ou então à descoordenação dos músculos motores que impedem uma correta deglutição da mesma, com acumulação na porção anterior da cavidade oral (Bhayani & Suskind, 2008; Porte et al., 2014; Squires, Humberstone, Wills, & Arthur, 2014).

O excesso de saliva pode ter um enorme impacto na vida de qualquer indivíduo, levando a uma diminuição da autoestima, isolamento e desintegração social. A sialorreia ou ptialismo, pode originar desidratação, halitose, cárie dentária, irritação, infeção e aspiração salivar, a qual poderá causar pneumonia (Bhayani & Suskind, 2008; Naumann et al., 2013; Porte et al., 2014).

“Atualmente, ainda não existem *guidelines*, baseadas em evidências científicas, para o tratamento da sialorreia” (Squires et al., 2014).

O objetivo do tratamento desta condição é reduzir a produção de saliva, mantendo a cavidade oral hidratada, uma vez que menores quantidades de saliva são mais fáceis de permanecer na cavidade oral e serem deglutidas (Bhayani & Suskind, 2008).

2.1 Etiologia da sialorreia

São referidas duas causas principais responsáveis pela sialorreia, por aumento da produção de saliva, devido a hipertrofia das glândulas salivares, ou então por controlo neuromuscular oral insuficiente o que leva a uma deglutição ineficaz da saliva, com posterior acumulação na cavidade oral (Porte et al., 2014).

A sialorreia pode estar associada a síndromes neurológicas, tais como a ELA, paralisia cerebral, doença de Parkinson; podendo ainda ser efeito adverso de alguma medicação (Lakraj, Moghimi, & Jabbari, 2013) [Tabela 1].

Tabela 1: Etiologia da sialorreia (adaptado de Meningaud et al., 2006)

Etiologia da sialorreia	
Limitações neurológicas	Paralisia Cerebral
	Esclerose lateral amiotrófica
	Paralisia facial
	Acidente vascular cerebral
	Convulsões
	Doença de Parkinson
	Paralisia suprabulbar congênita
	Retardamento mental severo
	Síndrome Worster Drought
	Síndrome Landau Kleffner
	Encefalite
	Síndrome de Angleman
	Hidrocefalia
	Encefalopatia hipóxica
Síndrome Freeman-Sheldon	
Síndrome de Moebius	
Idiopática	
Problemas orais/dentários	Maloclusão
	Reabsorção óssea das arcadas
	Deglutição atípica
	Incompetência labial
	Anestesia ou hipoestesia labial
	Deformações linguais (congénitas ou adquiridas)
Obstrução nasal	
Ressecção major da orofaringe	
Refluxo gastro-esofágico	
Síndrome de Sjögren	
Doenças infecciosas que causem dor na deglutição	Herpes Vírus Coxsackie
Reação adversa: clozapina	
Posição postural	
Nível de concentração	
Estado emocional	

Apesar do aumento do fluxo salivar não ser a única e principal causa de sialorreia, o tratamento desta visa a diminuição da produção de saliva (Naumann et al., 2013).

Em crianças com paralisia cerebral, a prevalência de sialorreia é cerca de 58%, sendo que 38% são casos severos. Em adultos, que apresentem doença de *Parkinson* esta prevalência é maior, cerca de 70-80% (Lakraj et al., 2013; Rodwell, Edwards, Ware, & Boyd, 2012).

A clozapina é um fármaco conhecido pela sua administração a doentes com distúrbios psíquicos, como esquizofrenia, em que 30-80% manifesta um dos efeitos adversos, hipersalivação (Lakraj et al., 2013; Steinlechner, Klein, Moser, Lencer, & Hagenah, 2010).

2.2 Diagnóstico da sialorreia

Para uma correta avaliação dos doentes que apresentem excesso de fluxo salivar, é essencial a realização de uma história clínica completa; onde para além dos parâmetros descritos na anamnese são registados os efeitos clínicos e sociais desta condição sobre o doente. É crucial o conhecimento de toda a medicação atual, visto que poderão estar prescritas medicações em que um dos efeitos secundários seja o aumento do fluxo salivar (Bhayani & Suskind, 2008).

Durante o exame objetivo é necessário despistar condições que possam exacerbar o fluxo salivar como, cárie dentária, tónus muscular diminuído, obstrução das vias aéreas superiores, fome, posição da cabeça, estado de hidratação capacidade de deglutição, diminuição da sensibilidade intra-oral e ainda, o estado emocional do doente (Bavikatte et al., 2012; Bhayani & Suskind, 2008).

Após o diagnóstico da sialorreia, o seu tratamento tem uma abordagem multidisciplinar, que poderá envolver médico/pediatra, terapeuta da fala, médico dentista, otorrinolaringologista e até mesmo o neurologista (Bavikatte et al., 2012).

Se o tratamento escolhido for a terapêutica com TB, o clínico deve informar ao doente e/ou ao indivíduo responsável por este, dos objetivos, referindo os efeitos secundários que possam advir desta terapêutica; para que o doente fique sempre informado e consciente das expectativas do tratamento (Reddihough et al., 2010).

2.3 Medição do fluxo salivar

Para realizar um diagnóstico de aumento do fluxo salivar, definindo como sendo patológico ou não, é necessário medir esse mesmo fluxo, para posteriormente compará-lo com os valores descritos como normais.

Existem inúmeras hipóteses de medição do fluxo salivar, podendo estas ser de caráter objetivo ou subjetivo (Porte et al., 2014; Rodwell et al., 2012)[Tabela 2].

Tabela 2: Medição do fluxo salivar – medidas objetivas e subjetivas (adaptado de Porte et al., 2014)

Medidas objetivas	Medidas subjetivas
Número de bibes usados por dia	Escala visual analógica (VAS)
Frequência de deglutição calculada por unidade de tempo	Severidade e frequência da sialorreia
Fluxo salivar (teste com rolos de algodão)	<i>Teacher's drooling scale (TDS)</i>
Número de incidentes de aspiração salivar	Escala de impacto da sialorreia
Drooling quotient (DQ)	

Uma medição objetiva da sialorreia é o teste do rolo de algodão, o seu objetivo é a medição da saliva a partir do nível de saturação do algodão. O rolo é pesado antes de ser colocado na cavidade oral e depois (Hassin-Baer, Scheuer, Buchman, Jacobson, & Ben-Zeev, 2005).

É uma recolha direta de saliva muito utilizada em ensaios clínicos, os rolos de algodão são colocados sobre as glândulas, durante cinco minutos. A avaliação do fluxo salivar é calculada pela fórmula abaixo descrita (Jongerius et al., 2004):

$$\text{Fluxo salivar} = \frac{\text{Peso dos algodões (mg)}}{\text{Tempo de recolha (minutos)}}$$

Outra medição objetiva da sialorreia muito utilizada é o *Drooling Quocient (DQ)*, é avaliado como um método semi-quantitativo por observação direta, definido como o número de produção de saliva observado a cada 5 segundos durante 10 minutos

e deverá ser medido duas vezes num intervalo de 60 minutos. Pode ser expresso pela seguinte fórmula (Porte et al., 2014):

$$DQ = \frac{\text{número de episódios de sialorreia}}{40} \times 100$$

A avaliação clínica da severidade e frequência da sialorreia é complicada. Esta é influenciada por diferentes variáveis como medicação, ritmos circadianos, pré-estimulação, género e idade do doente, efeitos psicológicos da sialorreia e estado de saúde geral (Jongerius et al., 2004).

A escala de intensidade e frequência da sialorreia é realizada pelos doentes e/ou pelos responsáveis por estes, avaliando a sialorreia antes e depois de feitas as aplicações de TB (Hassin-Baer et al., 2005) [Tabela 3].

Tabela 3: Escala de severidade e frequência (adaptado de Hassin-Baer et al., 2005)

Severidade e frequência da sialorreia	
Severidade	Frequência
1 – Seco: sem saliva	1 – Nunca saliva
2 – Leve: Apenas lábios molhados	2 – Saliva ocasionalmente
3 – Moderado: Lábios e queixo molhados	3 – Saliva frequentemente
4 – Severo: Extensão ao vestuário	4 – Saliva constantemente
5 – Profuso: vestuário, mãos e objetos molhados	

Para uma avaliação da severidade e frequência da sialorreia é utilizado o *Teacher Drooling Scale* (TDS), que confere maior vantagem em doentes ambulatoriais (Jongerius et al., 2004)[Tabela 4].

Tabela 4: *Teacher Drooling Scale* (adaptado de Jongerius et al., 2004)

<i>Teacher Drooling Scale</i>	
1	Sem hipersalivação
2	Salivação pouco frequente, pequena quantidade
3	Salivação ocasional, intermitente ao longo do dia
4	Salivação frequente, mas não profusa
5	Salivação constante, profusa

Em muitas situações é necessário que o doente, ou o indivíduo responsável por este, realizem medições do fluxo salivar, o que se torna difícil pois estes não têm a mesma sensibilidade do que o clínico, logo a medição deixa de estar padronizada (Reddihough et al., 2010).

Existem medidas de avaliação da sialorreia específicas para determinadas patologias, como por exemplo na doença de *Parkinson*, não só a comumente utilizada *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), como também a escala que mede especificamente o desconforto que advém da sialorreia, a *Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson's Disease* (SCS-PD) (Reddihough et al., 2010).

Tal como para a doença de *Parkinson* também na ELA existem avaliações específicas, como a *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* (ALSFRS) e a *Sialorrhea Scoring Scale* (SSS), recentemente avaliada como a mais eficaz e sensível para a medição de sialorreia em doentes com ELA (Assouline et al., 2014) [Tabela 5].

Tabela 5: Medição da sialorreia. *Sialorrhea Scoring Scale* (adaptado de Assouline et al., 2014)

Pontuação	Descrição
1	Seco, sem hipersalivação
2	Leve: apenas os lábios molhados, ocasionalmente
3	Leve: apenas os lábios molhados, sempre
4	Moderada: região labial e queixo molhados, ocasionalmente
5	Moderada: região labial e queixo molhados, frequentemente
6	Severa: hipersalivação com vestuário molhado, ocasionalmente
7	Severa: hipersalivação com vestuário molhado, frequentemente
8	Profusa: vestuário, mãos e objetos molhados, ocasionalmente
9	Profusa: vestuário, mãos e objetos molhados, frequentemente

Com objetivo de comprovar a eficácia do tratamento com TB são determinadas as concentrações de albumina, proteína e imunoglobulinas A, G e M. A TB é caracterizada por inibir a libertação de acetilcolina pelo sistema nervoso parassimpático e simpático pós-ganglionar; a estimulação parassimpática das glândulas leva à diminuição da concentração de imunoglobulinas na saliva, já a estimulação simpática origina uma

saliva mais viscosa e concentrada. Da aplicação de TB nas glândulas, resulta uma inibição da inervação parassimpática e simpática o que altera a constituição da saliva, tornando-a mais viscosa e com uma maior concentração de albumina, proteínas e imunoglobulinas A, G e M (Steinlechner et al., 2010) [Tabela 6].

Tabela 6: Avaliação entre peso salivar, imunoglobulinas, albumina, total de proteínas e três métodos de avaliação da sialorreia diferentes. (T0 – medição antes da administração de TB/placebo; T1 – medição quatro semanas após a administração) (adaptado de Steinlechner et al., 2010)

	Toxina Botulínica B		Placebo	
	T0	T1	T0	T1
Peso salivar (g)	3.29	0.86	3.52	3.06
IgA (mg/dl)	3.21	1.93	2.04	6.63
IgG (mg/dl)	1.12	6.04	0.31	1.70
IgM (mg/dl)	0.26	0.25	4.76	0.87
Albumina (mg/dl)	8.06	44.86	10.02	6.47
Proteínas (mg/dl)	17.30	36.95	46.97	22.23
DSS	4.75	3.00	4.50	1.00
DFS	3.50	2.50	3.00	2.25
VAS	2.75	1.63	2.85	2.37

2.4 Condições de admissão de doentes

2.4.1 Inclusão de doentes

Para uma terapêutica com TB podem incluir-se todos os doentes que padeçam de hipersalivação patológica, tal como os que estão associados a outras condições patológicas como carcinoma da cabeça e pescoço, incapacidade intelectual, paralisia cerebral, doença de *Parkinson*, pós-AVC, sialadenite, fístula salivar, síndrome de *Moebius* (Reddihough et al., 2010).

Devem ser consideradas precauções especiais, não só para doentes com condições neuromusculares, como também para os que recorrem a terapêutica com fármacos que interfiram na transmissão neuromuscular (Carruthers et al., 2013; Mahajan & Brubaker, 2006).

2.4.2 Exclusão de doentes

Quaisquer doentes com hipersensibilidade conhecida à TB ou a qualquer componente da fórmula comercial estão contra-indicados (Carruthers et al., 2013).

Esta abordagem terapêutica requer controlo por parte dos doentes e/ou dos indivíduos que sejam responsáveis por estes, posto isto numa primeira fase estão excluídos todos aqueles que não têm possibilidade de realizar este controlo (Reddihough et al., 2010).

Doentes a quem tenha sido administrada qualquer forma de TB num período de três meses, as aplicações de TB requerem intervalos de no mínimo três meses. Caso contrário, podem aumentar o risco de se desenvolverem anticorpos, originando resistências (Mahajan & Brubaker, 2007; Reddihough et al., 2010).

Quaisquer doentes que estejam contra-indicados para anestesia geral ou sedação; no entanto há protocolos de aplicação da TB que não optam pela utilização destas técnicas anestésicas e que assim sendo poderão ser aplicados a doentes com esta contra-indicação, até mesmo em doentes pediátricos (Basciani et al., 2011; Hassin-Baer et al., 2005; Reddihough et al., 2010).

Está contra-indicada a utilização de TB durante a gravidez ou amamentação (Carruthers et al., 2013; Dressler, 2012).

Doentes que façam antibioterapia com aminoglicosídeos ou outros fármacos que interfiram com a transmissão neuromuscular estão contra-indicados, com o risco de potenciar o efeito da TB (Bhayani & Suskind, 2008).

3. Toxina Botulínica

3.1 Botulismo

À intoxicação pela toxina botulínica dá-se o nome de botulismo, é uma patologia neuromuscular e que pode, eventualmente, tornar-se fatal. É causada pela espécie de bactérias *Clostridium* (Smith, 2009).

O botulismo foi pela primeira vez descrito no século XIX, por Justinus Kerner, depois de uma intoxicação alimentar devido à ingestão de salsichas, daí o seu nome *botulus* (termo em latim para salsicha) (Coté, Mohan, Polder, Walton, & Braun, 2005; E. C. H. Lim & Seet, 2007).

Existem três tipos diferentes de botulismo (Masuyer, Chaddock, Foster, & Acharya, 2014):

- 1) Botulismo por intoxicação alimentar – causado por ingestão de comida contaminada com toxinas, libertadas por proliferação de bactérias *Clostridium*, em condições anaeróbias;
- 2) Botulismo por lesão – através de uma lesão cutânea ou mucosa dá-se a entrada da toxina no organismo, muito comum em toxicodependentes;
- 3) Botulismo infantil – colonização intestinal da bactéria *Clostridium* provoca uma infeção, originando libertação sistémica da toxina botulínica.

Contudo alguns autores caracterizam o botulismo distinguindo quatro etiologias diferentes desta patologia, de acordo com o seu acesso ao organismo: trato respiratório – botulismo por inalação, trato gastrointestinal – botulismo por intoxicação alimentar e infantil e por último, através de uma lesão mucosa ou pele (Dhaked, Singh, Singh, & Gupta, 2010; Smith, 2009).

São diferenciados sete serotipos da toxina botulínica designados de A-G, sendo que apenas os serotipos A, B, E e F podem provocar botulismo no ser humano (Smith, 2009).

Xerostomia é um dos primeiros sintomas de botulismo, o que levou a investigações para determinar os efeitos da toxina botulínica no tratamento da sialorria (Meningaud et al., 2006).

O principal indicador clínico para o botulismo é a poliomielite, sendo caracterizada por uma paralisia flácida aguda, que poderá culminar com hipotonia dos músculos respiratórios, levando à morte (López-Laso et al., 2014; Smith, 2009).

Os sinais e sintomas observados são disfagia, disartria, disfonia, visão turva, ambliopia, ptose palpebral, fotofobia, em casos de botulismo alimentar/infantil para além das condições neurológicas, verificam-se náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (Berry & Stanek, 2012; Dhaked et al., 2010; Moreno, Pannocchia, & Carricondo, 2014).

Atualmente ainda não existe cura para o botulismo, os doentes requerem cuidados intensivos, até a paralisia desaparecer; em caso de botulismo infantil podem ser prescritos antibióticos para combater a infeção (Masuyer et al., 2014).

O tratamento do botulismo poderá passar não só por um tratamento sintomático, como também pela administração de antibióticos e de uma antitoxina (Moreno et al., 2014; Smith, 2009).

3.2 Origem da Toxina Botulínica

A primeira utilização de TB como tratamento da sialorreia foi realizada por Bushara em 1997, pela administração do serotipo A nas glândulas salivares de doentes com ELA (Khan et al., 2011).

Esta toxina é uma metaloprotease que atua nas terminações nervosas, prevenindo a exocitose de vesículas sinápticas, tendo grande especificidade para neurónios da junção neurosecretória e outras terminações nervosas (Tighe & Schiavo, 2013).

É proveniente da bactéria anaeróbia, Gram positiva, formadora de esporos, *Clostridium botulinum* e outras espécies mais próximas, esta bactéria foi isolada pela primeira vez por Emile Van Ermengem, em 1895. Todavia, só em 1973 é pela primeira vez utilizada a TB, como tratamento do estrabismo (Dhaked et al., 2010; Laing, Laing, & O'Sullivan, 2008; Sposito, 2009).

Em 1989, foi pela primeira autorizada, pela *Food and Drugs Administration* (FDA), a utilização de TB/A para tratamento de patologias oculares e espasmos musculares (Carruthers et al., 2013; Davletov, Bajohrs, & Binz, 2005) [Tabela 7].

Tabela 7: Revisão histórica da aplicação clínica da toxina botulínica (adaptado de Mahajan & Brubaker, 2007)

1895	Identificação da bactéria <i>Clostridium botulinum</i> pelo professor Emile Van Ermengem
1897	Prof. Van Ermengem isola a toxina produzida por <i>Clostridium botulinum</i>
1920	Dr Herman Sommer a toxina botulínica A como um precipitado estável ácido
1946	Edward J. Schantz purifica a toxina botulínica A sob a forma cristalina
1949	Dr Vernon Brooks demonstra a capacidade da toxina botulínica para bloquear a transmissão nervosa na junção neuromuscular e a indução da paralisia muscular que se pensava ser permanente
1973	Dr Alan Scott aplica injeções de toxina botulínica A em primatas, para tratamento do estrabismo
1981	Toxina botulínica A é usada em humanos, para o tratamento do estrabismo
1986	Ensaio controlado e randomizado para o tratamento de distonias cervicais com toxina botulínica A
1988	Publicação de Dykstra et al. sobre o uso da toxina botulínica para o tratamento da dissernegia do esfíncter detrusor
1989	FDA aprovam o uso de Botox® para o tratamento de estrabismo, blefarospasmo e distonias cervicais
1990	Holds et al. demonstram a natureza reversível dos efeitos da toxina botulínica
1992	Primeiros ensaios com a toxina botulínica B em doentes com resistências ao serotipo A
2000	Schurch et al. publicam sobre a aplicação de TB A no músculo detrusor para o tratamento da incontinência
2002	Aprovação da FDA para o uso de Botox® para o tratamento das linhas glabeolares faciais
2003	Aprovação da FDA para o uso de Botox® para o tratamento da hiperidrose axilar
2004	Primeiro ensaio controlado e randomizado que demonstra a eficácia do uso da TB A para o tratamento da incontinência do detrusor, por Schurch et al.

Atualmente são várias as aplicações clínicas da TB, passando por especialidades como oftalmologia, neurologia, urologia, gastroenterologia, otorrinolaringologia e ainda, aplicações cosméticas (Coté et al., 2005; Dressler, 2012; E. C. H. Lim & Seet, 2007) [Tabela 8].

Tabela 8: Aplicações clínicas da toxina botulínica (adaptado de Dressler, 2012; Lim & Seet, 2007)

Aplicações clínicas da toxina botulínica	
Oftalmologia	Estrabismo
	Proptose ocular
	Blefarospasmo
	Nistagmo
	Oscilopsia
Neurologia	Distonias
	Espasmos
	Espasmo hemifacial
	Sincinesias
	Paralisia cerebral
	Hiperidrose
	Sialorreia
	Enxaqueca
	Bruxismo
	Dor miofascial
	Nevralgia do trigémio
	Disfunção temporo-mandibular
	Neuromiotonia
	Urologia
Hiperatividade do detrusor	
Síndrome da bexiga dolorosa	
Hiperplasia benigna da próstata	
Fissuras anais	
Otorrinolaringologia	Distonia da laringe/faringe
	Síndrome de Frey
	Hiperlacrimação
	Rinorreia/Rinite crónica
Pediatria	Paralisia cerebral infantil
Gastroenterologia	Acalásia
	Espasmos esofágicos
	Gastroparesia
	Obesidade
	Anismo
	Vaginismo
Medicina Estética	Rugas musculares: linha glabellar
	Assimetrias faciais
Outros	Tétano
	Fixações peri-operatórias em cirurgia ortopédica

Como foi referido anteriormente, foram identificados sete serotipos diferentes da toxina botulínica designados de A a G. Na literatura é ainda referida a possibilidade de existência de outros serotipos ainda por identificar. A *Clostridium botulinum*, produtora da toxina, não a liberta para o meio sob a forma de neurotoxina homogénea. Estudos levam a crer que esta toxina encontra-se associada por ligações não-covalentes a proteínas não tóxicas, como hemaglutininas e a não-hemaglutininas sob a forma de complexo heterogéneo. Estas últimas são essenciais para a entrada da toxina no organismo, sendo posteriormente dissociadas da toxina (Simpson, 2013).

A dissociação destas proteínas é justificada não só pelo facto de “o pH e a composição salina dos fluídos biológicos, como o sangue, promoverem a dissociação do complexo heteromolecular” (Eisele, Fink, Vey, & Taylor, 2011); como também pela capacidade das hemaglutininas em ligarem-se a recetores nos eritrócitos, provocando a dissociação da toxina botulínica (Simpson, 2013).

3.3 Tipologias da Toxina Botulínica

Anteriormente, foi referido que um organismo tem exclusividade na produção de uma toxina, porém verificou-se que esta bactéria tinha capacidade de produzir diferentes serotipos da TB (Tighe & Schiavo, 2013).

A *Clostridium botulinum* pode ser classificada em quatro grupos diferentes consoante as suas características fisiológicas: grupo I a IV (Masuyer et al., 2014).

Vários autores descrevem a bactéria *Clostridium botulinum* como produtora desta neurotoxina, referindo outras espécies como a *Clostridium barati*, *Clostridium butyricum* e *Clostridium argentinense* capazes de a produzir (Masuyer et al., 2014; Tighe & Schiavo, 2013).

São sete os serotipos da toxina botulínica que se distinguem de A a G e que foram denominados por ordem cronológica, posto isto os primeiros serotipos a serem isolados, por Van Ermengen, foram A e B, em 1897 e 1904; a partir do botulismo animal foi possível isolar-se os serotipos C e D, nos anos vinte; posteriormente, o serotipo E encontrado em alimentos para peixes. Moller & Scheibel, em 1960, tiveram o

mérito de isolar o serotipo F, enquanto que Gimenez & Ciccarelli, em 1970, o serotipo G (Davletov et al., 2005; Dhaked et al., 2010) [Figura 2].







Botulinum serotype	Identification	Year
A		1897
B		1904
C		1922
D		1929
E		1934
F		1960
G	Soil	1970

Figura 2: Os sete serotipos de TB ordenados cronologicamente segundo as suas descobertas e as respectivas fontes de identificação (adaptado de Davletov et al., 2005)

Um gene de aproximadamente 3.8-kb é responsável por codificar as TB, os genes que codificam para os diferentes serotipos têm localizações distintas: os genes dos serotipos A, B, E e F encontram-se no cromossoma bacteriano, enquanto os genes que codificam as TB/C e TB/D foram identificados no fago genómico, por último o gene responsável pela TB/G encontra-se no plasmídeo (Masuyer et al., 2014).

Apesar de serologicamente distintas estas versões de cada um dos sete serotipos é expressada por uma única cadeia de polipéptidos de cerca de 150kDa (Masuyer et al., 2014; Wheeler & Smith, 2013).

Todos os serotipos são constituídos por uma cadeia polipeptídica pesada (100kDa) que apresenta dois domínios, um de ligação e outro de translocação; e por uma cadeia leve (50kDa), com atividade catalítica, unidas por uma ponte de dissulfito (Sposito, 2009) [Figura 3].

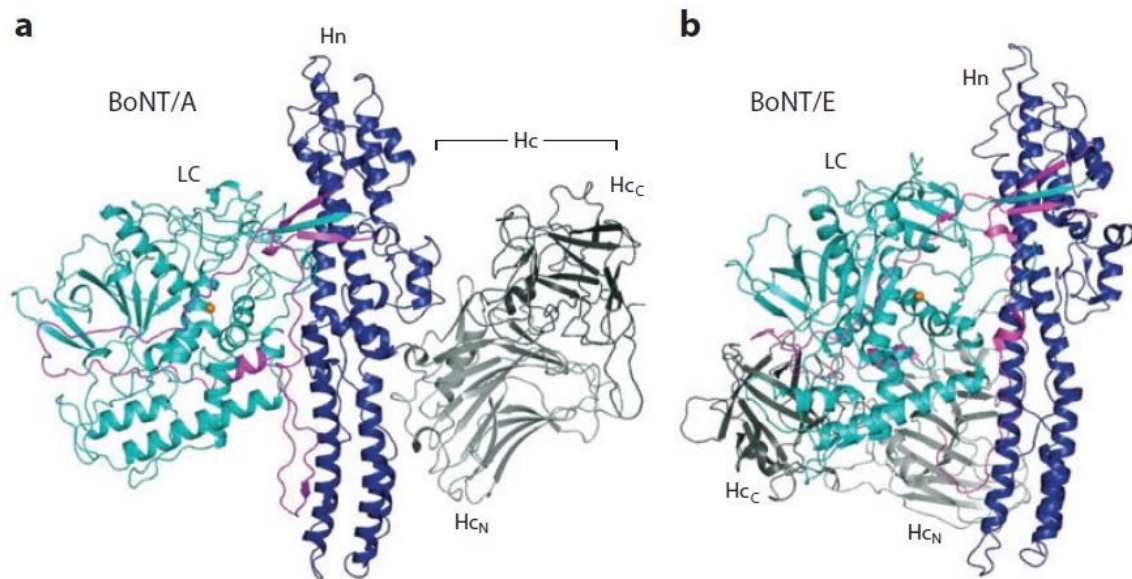


Figura 3: Estrutura dos serotipos A e E da toxina botulínica, respetivamente (LC – cadeia leve/domínio catalítico; Hc – cadeia pesada/domínio de ligação; Hn – cadeia pesada/domínio de translocação) (retirado de Masuyer et al., 2014)

Os diferentes serotipos partilham muitos aminoácidos comuns, contudo verificam-se variações significativas no domínio de ligação, o que promove distinção entre serotipos, relativamente a locais de ligação e antigenicidade (Aoki, 2004; Benecke, 2012).

O domínio de translocação dos diferentes serotipos expressa maioritariamente os mesmos aminoácidos, o que era esperado visto que na internalização todos estes requerem translocação pela membrana para exercerem a sua atividade intracelular (Aoki, 2004).

Os serotipos evidenciados na literatura para prática clínica são apenas os tipos A e B (Berry & Stanek, 2012; Wheeler & Smith, 2013).

A tabela 9 sintetiza todas as fórmulas autorizadas para tratamentos com TB, e os seus respetivos fabricantes (Bhayani & Suskind, 2008; Davletov et al., 2005).

Tabela 9: Serotipos de TB comercializada com respectivos fabricantes (adaptado de Bhayani & Suskind, 2008; Davletov et al., 2005; Naumann et al., 2013)

Nome	Fórmula	DCI	Fabricante
Comercial			
Botox®	onabotulinumtoxinA (A/Ona)	Toxina Botulínica A	Allergan, Inc
Myobloc® (EUA)	rimabotulinumtoxinB (B/Rima)	Toxina Botulínica B	Solstice Neurociences
Neurobloc® (Europa)	rimabotulinumtoxinB (B/Rima)	Toxina Botulínica B	Solstice Neurociences
Dysport®	abobotulinumtoxinA (A/Abo)	Toxina Botulínica A	Ipsen, Inc
Prosigne®		Toxina Botulínica A	Lanzou Institute of Biological Products
Xeomin®	incobotulinumtoxinA (A/Inco)	Toxina Botulínica A	Merz Pharmaceuticals

3.3.1 Mecanismo de ação

A TB caracteriza-se como uma neurotoxina que tem como função a inibição da liberação da acetilcolina nas membranas pré-sinápticas dos nervos parassimpáticos (Jongerijs et al., 2004; Laing et al., 2008).

As glândulas salivares são inervadas pelo sistema nervoso parassimpático que é responsável pela liberação de acetilcolina, a qual estimula a secreção de saliva. Sem a liberação desta, a estimulação colinérgica das glândulas é inibida o que culmina na diminuição da produção de saliva. A toxina botulínica tem capacidade de atuar nas terminações nervosas e promover o bloqueio da exocitose da vesícula sináptica (Bhayani & Suskind, 2008; Chinnapongse, Gullo, Nemeth, Zhang, & Griggs, 2012; Simpson, 2013).

A cadeia polipeptídica da TB, passa à sua forma ativa através da clivagem por proteases clostridiais ou do hospedeiro (Masuyer et al., 2014).

Posteriormente à ativação formam-se duas cadeias da molécula, formada por uma cadeia leve e uma cadeia pesada, ligadas entre si por uma ponte de dissulfeto (Grumelli et al., 2005).

A dupla cadeia da molécula é constituída por três domínios funcionais: domínio de ligação – C-terminal da cadeia pesada; domínio de translocação – N-terminal da cadeia pesada e o domínio catalítico – N-terminal da cadeia leve (Aoki, 2004).

O mecanismo de ação da TB procede-se em quatro passos (Grumelli et al., 2005; Tighe & Schiavo, 2013):

- 1) Ligação
- 2) Internalização
- 3) Translocação
- 4) Modificação do alvo enzimático

A TB liga-se especificamente a recetores existentes nos terminais nervosos dos neurónios, os gangliosídios. São referidos alguns mais específicos como G_{D1b} , G_{T1b} e G_{Q1b} . Apesar de essenciais, estes não são suficientes e existem co-recetores, as sinaptotagminas I e II. Estas foram as primeiras proteínas identificadas no reconhecimento da TB, especificamente para os serotipos B e G. Para os serotipos A, E e F a proteína identificada como a mais específica foi a VS2, sendo que para os restantes serotipos ainda não foram identificados coreceptores específicos (Aoki, 2004; Masuyer et al., 2014; Tighe & Schiavo, 2013) [Figura 4].

Durante a internalização, a TB encontra-se na vesícula endocítica, em ambiente ácido, o que origina uma alteração conformacional. Esta é caracterizada por uma conversão de molécula hidrofílica para hidrofóbica. Esta conformação torna possível a passagem de ambas as cadeias da TB pelo núcleo da bicamada lípica da membrana endocítica para o citosol, crucial para seguir com o processo de translocação (Aoki, 2004; Mahajan & Brubaker, 2007; Masuyer et al., 2014).

Neste passo, tal como o nome designa, a cadeia leve da TB sofre uma translocação da membrana endocítica para o citosol. A partir daí o domínio catalítico da cadeia leve, exerce a sua função, tornando-se apto para proceder à degradação de uma das proteínas SNARE, provocando a inibição da neurotransmissão (Aoki, 2004; Masuyer et al., 2014).

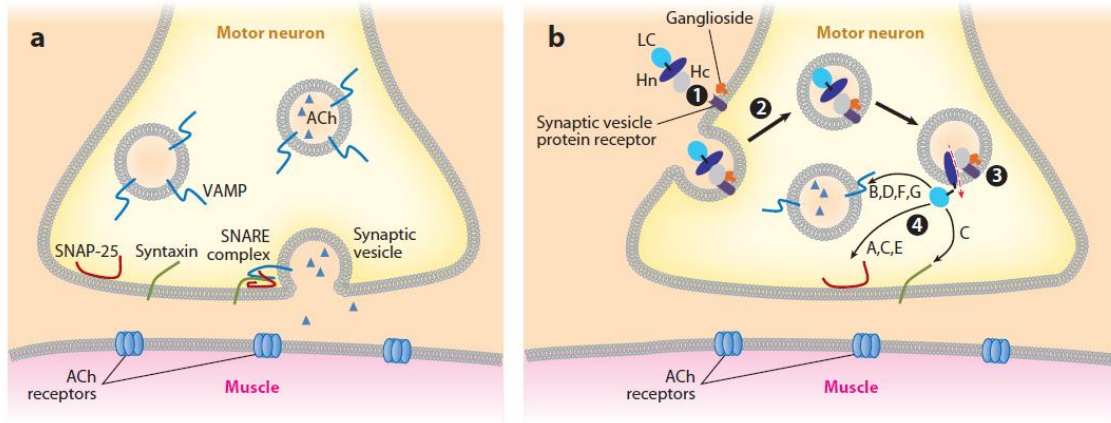


Figura 4: Exocitose da vesícula sináptica vs mecanismo de ação da toxina botulínica . a) Formação do complexo SNARE para exocitose da vesícula sináptica. b) Mecanismo de ação da toxina botulínica (4 passos) (retirado de Masuyer et al., 2014)

As proteínas SNARE formam um complexo essencial para exocitose das vesículas sinápticas (Masuyer et al., 2014) [Figura 5].

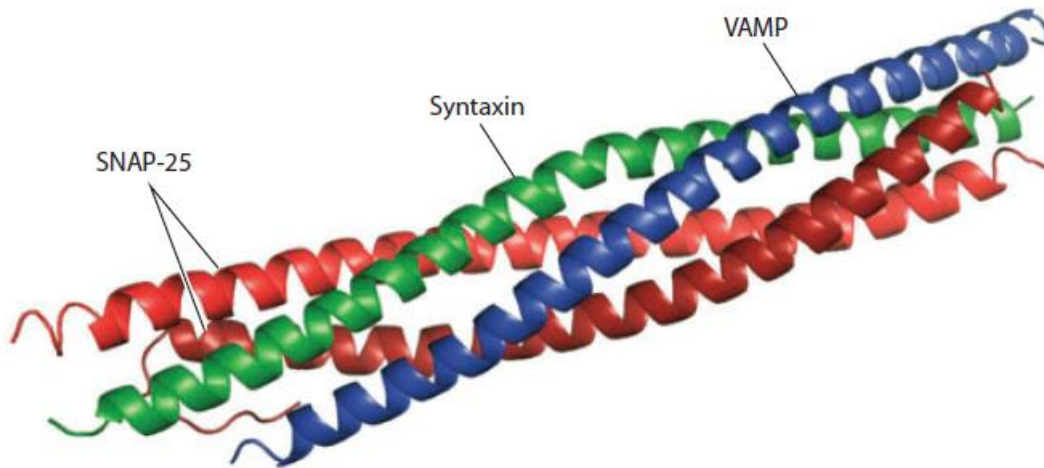


Figura 5: Complexo SNARE envolvido na exocitose da vesícula sináptica (retirado de Masuyer et al., 2014)

As TB são proteases específicas, cada uma delas relaciona-se apenas com uma das proteínas SNARE, exceto a TB/C que tem possibilidade de degradar tanto a SNAP-25 como a syntaxina (Masuyer et al., 2014) [Tabela 10].

Tabela 10: Serotipos da toxina botulínica e suas proteínas SNARE correspondentes (adaptado Masuyer et al., 2014)

Serotipos da Toxina Botulínica	Proteína SNARE
TB/A	SNAP-25
TB/B	VAMP
TB/C	SNAP-25 / Sintaxina
TB/D	VAMP
TB/E	SNAP-25
TB/F	VAMP
TB/G	VAMP

A modificação do alvo enzimático é definida como um processo de proteólise. A cadeia leve de cada serotipo degrada a proteína SNARE que lhe é correspondida, numa única ponte peptídica. A qual difere entre serotipos com a mesma proteína SNARE, impedindo a exocitose das vesículas de acetilcolina (Baumann & Halem, 2003; Mahajan & Brubaker, 2007; Masuyer et al., 2014).

A TB não afeta a produção ou armazenamento da acetilcolina, assim que as proteínas SNARE são regeneradas a normal inervação das glândulas salivares é obtida (Khan et al., 2011).

3.3.2 Duração de ação

A inibição da neurotransmissão, pela TB, é reversível o que acarreta vantagens e desvantagens, dependendo do propósito da utilização da terapêutica. É importante compreender a duração de ação da TB para que a terapêutica seja otimizada (Aoki, 2004; Masuyer et al., 2014).

Há autores que defendem que a duração de ação da TB varia consoante o serotipo, uma vez que cada um deles degrada diferentes proteínas SNARE em diferentes pontos específicos, o efeito transitório é explicado pelo reaparecimento de proteínas SNARE intactas (Aoki, 2004)[Figura 6].

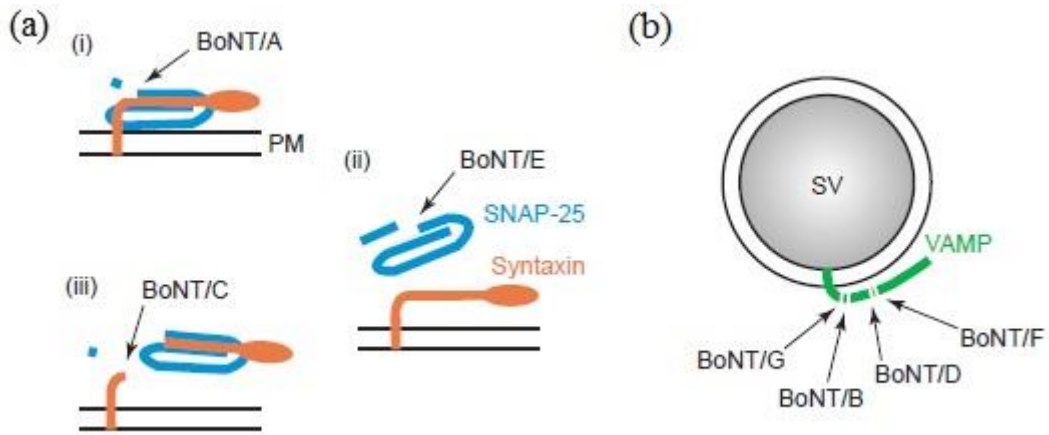


Figura 6: Clivagem de proteínas SNARE – (a) TB/A e TB/E com diferentes localizações específicas para a degradação da SNAP-25; (iii) TB/C associada à degradação da syntaxina; (b) Os serotipos B, D, F e G clivam em diferentes localizações específicas a proteína VAMP (adaptado de Davletov et al., 2005)

Outros autores defendem que a duração do efeito terapêutico não depende do tipo de proteína SNARE associado, isto é justificado pelo facto de ambas as toxinas botulínicas A e E terem como alvo a proteólise da SNAP-25. Contudo são responsáveis pela maior e menor duração de bloqueio de vesículas sinápticas, respetivamente (Davletov et al., 2005).

Estudos compararam a duração de ação da TB/A, a qual tem a sua atividade prolongada durante meses, com a TB/E, que tem uma longevidade de apenas alguns dias, contudo ambas estão associadas à mesma proteína SNARE. Este é um mecanismo que ainda não se encontra bem explicado (Masuyer et al., 2014).

Uma possível explicação para esta observação deve-se à distribuição das duas cadeias leves das TB. A TB/A encontra-se na membrana plasmática, enquanto a TB/E encontra-se no citosol. Tal favorece a degradação da TB/E por proteínas citosólicas, o que leva a uma menor duração de bloqueio das vesículas sinápticas, ou ainda porque a cadeia leve da TB/A tem vários fatores que a tornam resistente à degradação intracelular (Davletov et al., 2005; Masuyer et al., 2014).

Uma alternativa para explicar a diferença de longevidade entre a TB/A e a TB/E pode-se dever ao facto de a cadeia leve da TB/E ser suscetível à degradação dependente

da coenzima - ubiquinona, enquanto a cadeia leve da TB/A é mais estável (Masuyer et al., 2014; Tighe & Schiavo, 2013).

Nos humanos, a duração do efeito terapêutico é maior para o serotipo A e C, no entanto uma solução com serotipo C ainda não foi desenvolvida, apenas para o serotipo B, o qual tem a sua duração de ação menor que a TB/A, isto explica o facto deste último serotipo ser o mais utilizado dos sete existentes (Aoki, 2004; Davletov et al., 2005).

O aumento da duração de ação poderá ser condicionado pela técnica de injeção da TB, autores defendem que as injeções com orientação por ultrassons podem explicar o aumento do efeito terapêutico, uma vez que está comprovada a precisão na localização das glândulas, o que poderá originar a eficácia e sucesso pretendido (Khan et al., 2011).

3.4 Aplicação da Toxina Botulínica nas Glândulas Salivares

3.4.1 Anestesia vs sedação

Alguns dos doentes que recorrem a esta terapia são pediátricos, com quadros de paralisia cerebral, duas condições pelas quais os clínicos referem optar pela sedação, defendendo a facilidade e precisão na localização das glândulas. Existem ainda, referências para a realização deste procedimento sob anestesia geral (Bhayani & Suskind, 2008; Daniel & Cardona, 2014; Jongerius et al., 2004).

No que se refere a doentes adultos como, normalmente, toleram bem as injeções é apenas aplicada apenas uma anestesia tópica, antes das injeções (Bhayani & Suskind, 2008).

3.4.2 Orientação para localização dos locais de injeção

Alguns estudos determinam a localização da injeção apenas por pontos de referência anatómicos, principalmente em injeções na glândula submandibular, que tem uma palpação relativamente acessível, e na parótida caso esta estivesse numa posição mais superficial (Bhayani & Suskind, 2008).

A eletromiografia é uma das técnicas utilizadas para orientação da aplicação da TB, esta previne a injeção sobre os músculos adjacentes às glândulas major, minimizando o risco de disfagia ou aspiração (Jackson et al., 2009).

No entanto noutras investigações, é considerada menos precisa do que na orientação com ultrassons, com a vantagem de ser aplicada mais facilmente (Daniel & Cardona, 2014; Jackson et al., 2009).

Pela investigação de Dogu et al. (2004) foi possível verificar melhor eficácia no tratamento com TB, quando aplicadas injeções com orientação por ultrassons, ao invés das mesmas aplicadas por pontos anatómicos de referência (Alrefai, Aburahma, & Khader, 2009)[Figura 7].



Figura 7: Injeção de TB sobre a glândula submandibular através de palpação bimanual (retirado de Sidebottom, May & Madahar, 2013)

Dos métodos de aplicação da TB, o mais utilizado e que garante maiores taxas de sucesso são as injeções de TB com orientação por ultrassonografia, no qual se verificou ausência de complicações e efeitos adversos (Dogu, Apaydin, Sevim, Talas, & Aral, 2004; Jongerius, Joosten, Hoogen, Gabreels, & Rotteveel, 2003)[Figura 8].

A ultrassonografia apresenta várias vantagens, nomeadamente permitir uma maior facilidade na identificação de glândulas. É possível observar-se a punção da agulha, assim como monitorizar a distribuição da solução injetada no parênquima

glandular, evitando a sua propagação aos tecidos adjacentes (Bhayani & Suskind, 2008; Jongerius et al., 2003).

As áreas anatómicas a evitar a injeção com TB são bordo anterior da glândula parótida, onde se encontra os ramos do nervo facial e ainda, o canal parotidiano. A camada profunda desta glândula torna-se mais complicada de aceder, não só por não ser adequadamente visualizada pelos ultrassons, como também devido às suas estruturas anatómicas relevantes como o ventre posterior do músculo digástrico, veias retromandibulares e as artérias maxilar e superficial temporal. Ainda assim, a partir da ultrassonografia é possível definir as referidas estruturas (Jongerius et al., 2003)[Figura 9].



Figura 8: Injeção na glândula submandibular com orientação por ultrassons (retirado de Bhayani & Suskind, 2008)



Figura 9: Injeção na glândula parótida com orientação por ultrassons (retirado de Bhayani & Suskind, 2008)

Em ambos os serotipos (Botox® e Neurobloc®), existe evidência científica que comprova a melhor eficácia dose-resposta quando feitas aplicações de TB sobre orientação por ultrassons, comparativamente com a aplicação sem qualquer complemento de orientação (Dogu et al., 2004; Guidubaldi et al., 2011).

3.4.3 Técnicas de aplicação

O clínico deverá sempre planejar o seu procedimento de injeções com TB. Devem ser consideradas as técnicas anestésicas, sobre quais glândulas serão aplicadas as injeções, quantidade de injeções e suas localizações, o uso ou não de orientações (ultrassonografia e eletromiografia) e dosagem, consoante o doente à qual será aplicada a terapêutica (Bhayani & Suskind, 2008).

Os produtos comercializados são compostos pela TB, exclusivamente, dos serotipos A ou B, e ainda por proteínas não tóxicas, também denominadas de “*complexing proteins*”. A única exceção é o Xeomin®, que apresenta a TB na sua forma purificada, sem quaisquer proteínas (Dressler, 2012).

Clinicamente é aplicada uma injeção direta e localizada de uma solução salina, cloreto de sódio a 0.9%, contendo a TB diluída (Masuyer et al., 2014).

As injeções são percutâneas, estas podem ser feitas em várias localizações de cada glândula, parótida ou submandibular, bi ou unilateralmente, e ainda com uma ou várias localizações por glândula (Meningaud et al., 2006) [Figura 10].

O tratamento com injeção de TB nos dois pares de glândulas, parótida e submandibular, quando combinado demonstra-se mais eficaz do que quando feitas aplicações apenas num destes pares de glândulas major (Contarino et al., 2007).

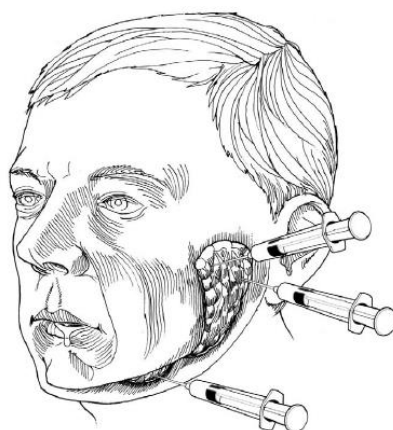


Figura 10: Regiões para injeções de TB nas glândulas parótida e submandibular (retirado de Bhayani & Suskind, 2008)

Teoricamente a glândula preferida a ser injetada é a submandibular, isto porque esta produz aproximadamente cerca de 60-70% da saliva quando o indivíduo não está a beber, ou comer, uma vez que a atividade da glândula parótida aumenta através de estímulos gustativos (Hassin-Baer et al., 2005)[Figura 11].



Figura 11: Aplicação da toxina botulínica nas glândulas submandibulares de uma criança, através de ultrassons (adaptado de Blake, MacCuspie, & Corsten, 2012)

Contudo, existe evidência científica que comprova o aumento da eficácia terapêutica, quando aplicadas injeções de TB em ambas as glândulas, parótida e submandibular (Contarino et al., 2007; Manrique, 2005).

3.4.4 Dosagem

A dose letal de TB para humanos é desconhecida. O teste de DL₅₀ foi feito em ratos, contudo foi apresentada uma estimativa para a TB/A “3000U seriam letais para um indivíduo de 70kg” (Bhayani & Suskind, 2008; Dressler, 2012; Mahajan & Brubaker, 2007).

As dosagens utilizadas, pelas investigações, diferem entre as várias fórmulas da TB, sejam do serotipo A ou B. Apesar de não ser possível fazerem-se conversões, para a TB/A, foi apresentada uma estimativa de doses de duas marcas comerciais: 1U Botox® (Allergan, Inc) equivale a 3-5U de Dysport® (Ipsen, Inc) (Mahajan & Brubaker, 2007).

As doses são diluídas numa solução salina, como por exemplo de 0.9% de cloreto de sódio (Jongerius et al., 2004; Masuyer et al., 2014).

Estas têm um caráter individual consoante a resposta do doente ao tratamento, alteram-se consoante o serotipo escolhido e a tipologia da patologia a tratar; sabe-se que o efeito da TB está dependente da dose administrada (Bhayani & Suskind, 2008; Wu et al., 2011).

Foram referidas doses para o tratamento da sialorreia que diferem entre marcas comerciais e serotipos (Dressler, 2012):

- 1) Botox®: 50 – 80U
- 2) Dysport®: 20 – 300U
- 3) Neurobloc®/Myobloc®: até 2500U

O primeiro estudo a abordar a utilização de TB/B para o tratamento da sialorreia aplicou 2500 U diluídas em 1ml de solução salina. Foi feita uma distribuição desta dose pelas glândulas parótida e submandibular, sendo que foram aplicadas 1000 U e 250 U, respetivamente; mostrando-se eficaz e seguro em doentes com ELA (Contarino et al., 2007).

Investigações mais recentes compararam 3 doses diferentes de TB/B (Myobloc®), com objetivo de avaliar eficácia/segurança e duração de ação deste serotipo. 54 Doentes, com *Parkinson* e sialorreia, foram incluídos e divididos em quatro grupos aos quais foram administradas três doses diferentes (Chinnapongse et al., 2012):

- 1) Grupo Controlo: placebo
- 2) Grupo 1: 1500U
- 3) Grupo 2: 2500U
- 4) Grupo 3: 3500U

A avaliação entre dosagem e reações adversas, demonstrou que é um procedimento eficaz, com diminuições significativas do fluxo salivar. Este foi bem tolerado, com efeitos adversos mínimos e apenas quatro doentes observaram xerostomia após a injeção e sem qualquer comprometimento das vias aéreas (Chinnapongse et al., 2012).

As dosagens de TB/A para crianças são baseadas nos seus pesos, os valores descritos são de 1.4 U/kg para a glândula parótida e 0.6 U/kg para a submandibular (Bhayani & Suskind, 2008)[Tabela 11].

Tabela 11: Doentes pediátricos: doses de TB/A dependentes do peso (adaptado de Porte et al., 2014)

DOENTES PEDIÁTRICOS			
Referência	<u>Doses de acordo com peso</u>		
	< 15 kg	15 – 25 kg	> 25 kg
(Wu et al., 2011)	30 U	40 U	50 U
(Ong, Wong, & Hamid, 2009)	15 U	20 U	25 U

Para doentes pediátricos foi possível concluir que na maioria das investigações a dose utilizada é de 2 U/kg, com uma diluição recomendada de 1ml para 100 U de TB/A, nomeadamente Botox® (Porte et al., 2014).

Na tabela 12 são referidos vários estudos do tratamento da sialorreia com TB e os seus respetivos métodos de aplicação, doses e diluições.

Tabela 12: Tabela de métodos e doses utilizados na aplicação de TB (NR – Não Referido; US – Ultrassons; AG – Anestesia Geral)

Referência	TB	Dose (U)	Glând. injetada	Anestesia	Orientação	Diluição (ml)
(Alrefai et al., 2009)	Dysport®	100-140	Parótida	NR	NR	0.1
(Basciani et al., 2011)	Neurobloc®	1500	Parótida	EMLA®	US	1
		3000	Submandibular			
		5000				
(Reid, Johnstone, Westbury, Rawicki, & Reddihough, 2008)	Botox®	25	Parótida	AG	US	4
		<25kg 4U/kg	Submandibular			
(Ong et al., 2009)	Botox®	60-80	Parótida Submandibular	Hypnovel®	US	1
(Wu et al., 2011)	Botox®	2.5U/kg	Parótida Submandibular		US	1
(Sidebottom, May & Madahar, 2013)	Dysport®	1 U/kg	Submandibular	AG	Palpação US	NR

3.4.5 Comparação entre a toxina botulínica A e B

O primeiro estudo de comparação de eficácia e segurança, dos dois serotipos da TB para o tratamento da sialorreia, verifica que no primeiro mês após a injeção com TB, em doentes com *Parkinson* ou ELA e presença de sialorreia, os resultados no tratamento foram melhores para o serotipo B do que para o serotipo A (Guidubaldi et al., 2011).

As reações adversas identificadas neste estudo comparativo foram xerostomia (26.8%) e aumento da viscosidade da saliva (14.6%), ambas transitórias e avaliadas como leve a moderadas pelos doentes incluídos; apenas se verificou, em dois casos, condições severas destes efeitos adversos, ambos doentes com ELA (Guidubaldi et al., 2011).

Na tabela 13 são referidas as diferentes durações de ação de cada TB comercializada.

Tabela 13: Duração do efeito terapêutico das diferentes toxinas botulínicas comercializadas

Duração de ação dos serotipos A e B da toxina botulínica		
Referência	TB	Duração (meses)
(Khan et al., 2011) ¹	Botox®	4.6
(Chinnapongse et al., 2012)	Neurobloc®	3 – 4
(Guidubaldi et al., 2011)	Dysport®	2.3
	Neurobloc®	3.2
(Contarino et al., 2007) ²	Neurobloc®	3.4 – 4.8
(Daniel & Cardona, 2014)	Botox®	2 – 3

¹ O aumento da duração de ação pode estar relacionado com a combinação de outros métodos terapêuticos no tratamento da sialorreia (terapia motora e postural, medicação...) (Khan et al., 2011).

² Foi comparada a aplicação do serotipo B da TB em doentes com Parkinson e em doentes com ELA, ao que se verificou uma maior duração de ação do efeito do Neurobloc® nos doentes com Parkinson, numa extensão de mais de um mês de duração do seu efeito terapêutico (Contarino et al., 2007).

Quando comparados os períodos de latência entre serotipos, verifica-se uma menor latência para a TB/B relativamente à TB/A, de 3 para 6 dias, respetivamente, podendo ser explicada pela capacidade de difusão de cada um dos serotipos; assim como melhores resultados no primeiro mês nas escalas de medição da sialorreia aplicadas (Guidubaldi et al., 2011).

A expansão da TB às regiões próximas dos neurónios colinérgicos deve-se à difusão da mesma através do espaço extracelular, condicionada pela dose administrada, quanto maior for a dose, maior será a difusão da TB; estando assim associada ao transporte vascular e linfático (Arezzo, 2009).

A TB/B tem uma maior difusão do que a TB/A, o que pode justificar o menor período de latência (Guidubaldi et al., 2011).

Foi feita uma comparação entre preços, em que foi valorizado, em Itália, o custo dos serotipos A e B da TB. 250U de Dysport® custam 192€ ao que 2500U de Neurobloc® estão avaliadas em 100€ (Guidubaldi et al., 2011).

Autores defendem que a TB/B é a mais indicada no tratamento de condições secretórias, justificando pela afinidade entre a TB/B e os neurónios pós-gangliónicos com recetores M3, sendo os últimos responsáveis pela salivacão (Guidubaldi et al., 2011).

Foi estabelecido que 3-10% dos doentes que recebem grandes doses de TB/A, ou submetidos a repetições de injeções, correm o risco de desenvolver anticorpos TB/A (Khan et al., 2011).

3.4.6 Protocolo de aplicação

O seguinte protocolo de aplicação foi retirado do primeiro estudo de comparação realizado para o tratamento da sialorreia com ambos os serotipos de TB.

Protocolo de aplicação da toxina botulínica (Guidubaldi et al., 2011)

- Medicação da sialorreia: peso de rolos de algodão, escala de severidade e frequência da sialorreia, VAS, versão adaptada da *drool rating scale* e ainda, uma escala de impressão global clínica
- TB: comparação entre TB/A e TB/B
- Aplicação da TB: Glândulas parótida (2 localizações) e submandibular (1 localização), bilateralmente
- Diluição: solução salina estéril 0,9% (cloreto de sódio)
- Dosagem
 - TB/A: Dysport® - 250U (diluição 1ml)
 - TB/B: Neurobloc® - 2500U (diluição 1ml)
- Técnica anestésica: não referida
- Injeções com orientação por ultrassons: orientação do scan através do maior eixo de cada glândula; utilização da técnica *free-hand*

- Aplicação da dose
 - TB/A
 - Glândula submandibular (por glândula): 1 localização, 25U diluída em 0.1ml de solução salina
 - Glândula parótida (por glândula): 2 localizações, 100U em cada localização, diluída em 0.4ml solução salina
 - TB/B
 - Glândula submandibular (por glândula): 1 localização, 250U diluída em 0.1ml de solução salina
 - Glândula parótida (por glândula): 2 localizações, 1000U em cada localização, diluída em 0.4ml solução salina
- *Follow-up*: 1^a, 4^a semana, 4/4 semanas até sialorreia voltar à *baseline* em todos os doentes

3.5 Vantagens da aplicação da Toxina Botulínica

As reações adversas são transitórias e consideradas leves ou moderadas pelos doentes, raramente são verificados efeitos severos recorrentes da aplicação da TB para o tratamento da sialorreia (Guidubaldi et al., 2011).

Quando executadas por clínicos, as injeções de TB são relativamente simples e os efeitos adversos são raros e facilmente tratados, sendo que na literatura não foram reportados nenhuns efeitos fatais associados à terapêutica (Lakraj et al., 2013; Reddihough et al., 2010).

A orientação com ultrassonografia é um método efetivo que promove o posicionamento correto da agulha no parênquima glandular, impedindo a efusão da solução para as estruturas e tecidos adjacentes (Jongorius et al., 2003).

O masséter encontra-se próximo da glândula parótida, logo a probabilidade de fazer uma punção sobre este músculo seria mais elevada, o que originava uma deslocação da articulação temporo-mandibular. No entanto com a orientação por ultrassons esta possibilidade pode ser evitada (Jongorius et al., 2003).

3.6 Desvantagens da aplicação da Toxina Botulínica

Esta terapia não abrange todos os doentes, no subcapítulo de condições de admissão de doentes os mesmos estão referenciados e/ou as condições que levam à sua rejeição.

Na maioria dos doentes, em que foi administrada TB, precisaram de múltiplas injeções para uma maior eficácia na diminuição do fluxo salivar. O que requer um *follow-up* constante com repetição de injeções e talvez, necessidade de tratamentos mais invasivos. Concluindo que os efeitos provocados pela administração de injeções de TB são apenas transitórios (Formeister, Dahl, & Rose, 2014).

É crucial abordar não só as reações adversas relacionadas com o produto terapêutico, neurotoxina botulínica, mas também registar as que advêm da administração deste mesmo produto.

3.6.1 Reações adversas relacionadas com a injeção de TB

O administrador desta terapêutica deve ter condições/conhecimentos para a sua realização, isto porque de uma incorreta aplicação podem advir traumas (Reddihough et al., 2010).

As reações adversas que podem surgir de uma incorreta injeção de NTB são dor, tanto pela punção, como por tumefação da glândula e ainda, hematoma, o qual pode prevalecer durante dias. Hematoma peri-glandular é outra reação possível, visto que durante a injeção pode haver hemorragia no tecido subcutâneo e disfagia transitória, que pode estar associada à tumefação da glândula. Quando a TB é injetada na glândula parótida há possibilidade de trauma no nervo facial (Bhidayasiri & Truong, 2005; Reddihough et al., 2010).

3.6.2 Reações adversas relacionadas com BoNT/A e BoNT/B

A aplicação com os dois serotipos clinicamente autorizados pode originar xerostomia, aumento da viscosidade da saliva, alterações na mastigação e deglutição

isto porque pode ocorrer difusão da TB para os músculos mastigatórios, como por exemplo para o masséter. Apesar das pequenas doses, o botulismo iatrogénico, como reação adversa sistémica, é possível devido a injeção intravascular (Bhidayasiri & Truong, 2005; Reddihough et al., 2010).

Injeções com TB podem favorecer formações de cálculo salivar, devido à diminuição do fluxo salivar, alterações no pH da saliva e ainda, devido ao aumento da viscosidade da mesma (Porte et al., 2014).

Devido à diminuição do fluxo salivar causada pelas aplicações de TB nas glândulas salivares, o efeito protetor da saliva poderá estar em risco, condicionando o aumento da incidência de cáries (Santos, Ferreira, Leite, & Guaré, 2011).

Apesar das afirmações feitas pelos autores acima referidos, não foi observada qualquer alteração tanto no pH da saliva, como também na flora normal da cavidade oral, concluindo que o risco de cárie dentária não aumenta devido à terapêutica com TB (Wu et al., 2011).

4. Outras opções de tratamento para a sialorreia

Como tratamentos alternativos são referidos o uso de fármacos anti-colinérgicos como escopolamina e/ou glicopirrolato, e ainda anti-parkinsonianos; terapia da fala e comportamental; radioterapia; assim como outras opções mais invasivas: neurectomia, cirurgia de canais ou glândulas salivares (Dressler, 2012; Formeister et al., 2014).

Contudo, é referido que os métodos cirúrgicos e destrutivos deverão ser optados apenas como último recurso no tratamento da sialorreia (Bavikatte et al., 2012).

4.1 Terapêutica Motora Oral

O terapeuta da fala é o profissional responsável por este programa que tem como objetivo avaliar as capacidades de coordenação motora dos doentes e desenvolver aptidões orais como selamento labial, movimentos da língua e mandíbula (Meningaud et al., 2006).

A terapêutica motora oral promove o aumento das propriedades táteis e propriocetoras através do aumento gradual da textura da comida, melhorando a mastigação e deglutição. O objetivo do terapeuta é desenvolver o controlo da boca e de posições posturais no doente e ensinar aos responsáveis pelos doentes todas estas técnicas para que as possam aplicar em casa (Sigan et al., 2013).

Esta terapia tem sido utilizada há décadas, porém os resultados das investigações realizadas mostram-se inconclusivos relativamente ao seu sucesso, não obstante é um tratamento que requer consumo de tempo (Lakraj et al., 2013).

4.2 Terapêutica Farmacológica

A medicação referida pela literatura aponta para medicação anticolinérgica e antagonistas α -adrenérgicos como: clonidina, brometo de ipratrópio, pirenzepina, atropina, amitriptilina, tropicamida, benzotropina, escopolamina e glicopirrolato (Lakraj et al., 2013; Steinlechner et al., 2010).

O objetivo da medicação anticolinérgica é diminuir a libertação de acetilcolina, pelo sistema nervoso parassimpático, e assim diminuir a secreção de saliva (Lakraj et al., 2013).

Glicopirrolato foi o primeiro fármaco autorizado nos Estados Unidos para tratamento da sialorreia em crianças com condições neurológicas, é eficaz e seguro na posologia de 1mg 3x/dia. Por não atravessar, na sua totalidade, a barreira hematoencefálica tem pouca prevalência para reações adversas (Lakraj et al., 2013).

Relativamente à tropicamida um estudo referiu a sua utilização, em que a administração deste fármaco originou uma diminuição do fluxo salivar, a curto-prazo (Lakraj et al., 2013).

Numa das investigações realizadas, das 27 crianças com paralisia cerebral que apresentavam sialorreia crónica verificou-se falha no tratamento farmacológico em cerca de 70%, em que foi administrada escopolamina e/ou glicopirrolato (Formeister et al., 2014).

O tratamento da sialorreia recorrendo à terapia farmacológica é limitado devido aos seus efeitos adversos: hipotensão, ortostase, sintomas depressivos agravados, exacerbação da psicose, distúrbios visuais, náuseas, retenção urinária e insónias. Sendo que, outra condicionante é a contra-indicação na utilização a longo-prazo (Bhayani & Suskind, 2008; Steinlechner et al., 2010).

4.3 Terapêutica Radiológica

A radioterapia é considerada uma abordagem invasiva e atualmente, para tratamento da sialorreia é pouco aplicada, limitando-se a doentes geriátricos que estejam contra-indicados para terapêutica farmacológica e cirúrgica. Foi desaconselhada em crianças com o risco de induzir neoplasias malignas, atrasos no crescimento, mucosite, cáries de radiação, para além das outras reações adversas associadas. (Lakraj et al., 2013; Meningaud et al., 2006).

Verificou-se maior eficácia quando aplicadas doses superiores ou iguais a 6000 radiações (Bavikatte et al., 2012).

Num estudo recente, foi aplicado um tratamento com radioterapia a 50 doentes com ELA e que apresentavam sialorreia severa, a avaliação da sialorreia foi medida pela *Sialorrhea Scoring Scale* (SSS), defendida como a escala mais eficaz e sensível para medição da sialorreia para doentes com ELA; os doentes inicialmente foram classificados em nível 8 pela SSS e no final do tratamento as suas classificações desceram para nível 2. Foram feitos *follow-ups*, um mês, três e seis meses após a terapêutica com algumas variações nas classificações, contudo nas classificações finais permaneceram num intervalo de 2 a 4 na SSS (Assouline et al., 2014).

Apesar de transitórias, como qualquer outra terapia, foram verificadas reações adversas associadas à radioterapia como alteração do paladar, disfagia, aumento da viscosidade da saliva, ligeira sintomatologia dolorosa, aumento de incidência de cárie dentária, osteoradionecrose e xerostomia (Assouline et al., 2014; Bavikatte et al., 2012).

4.4 Intervenções Cirúrgicas

As intervenções cirúrgicas são a opção mais invasiva e deverá ser considerada a última linha de tratamento, não estão livres de reações adversas, contudo oferecem resultados permanentes (Daniel & Cardona, 2014).

Na literatura são descritas diferentes intervenções cirúrgicas: excisão de glândulas e transposição ou ligação de canais salivares, e ainda neurectomias (Lakraj et al., 2013; Meningaud et al., 2006).

Para reduzir o fluxo salivar podem ser realizadas neurectomias do plexo timpânico ou do nervo da corda do tímpano. A neurectomia é um procedimento cirúrgico em que se realiza a extração parcial de um nervo, esta secção pode ser unilateral ou bilateral, sendo que este procedimento pode ainda ser combinado com excisão de glândulas. É um método contra-indicado para doentes com problemas auditivos, como efeitos adversos pode-se verificar redução do paladar nos $\frac{2}{3}$ anteriores da língua. (Meningaud et al., 2006).

Existem complicações relevantes que podem ocorrer na opção de tratamento da sialorreia através de intervenção cirúrgica, como danos nos nervos e pneumonia por aspiração (Daniel & Cardona, 2014).

No pós-operatório, efeitos secundários que podem surgir desta opção de tratamento são xerostomia e aumento da incidência de cárie (Wong et al., 2001).

4.5 Fotocoagulação dos canais salivares

O conceito de fotocoagulação dos canais salivares é baseado na destruição parcial da glândula salivar e oclusão dos canais salivares, através de um laser. É realizada sobre anestesia geral, pode ser aplicado na glândula parótida ou na submandibular (Meningaud et al., 2006).

A este tratamento estão associados alguns efeitos secundários como hematomas, infeções e formações quísticas, contudo é considerada uma boa opção para a diminuição do fluxo salivar (Meningaud et al., 2006).

4.6 Acupuntura lingual

O estudo de Wong et al (2001), teve como objetivo demonstrar a eficácia da acupuntura lingual como tratamento adjuvante da sialorreia em crianças com patologias neurológicas.

A patofisiologia da acupuntura lingual no tratamento da sialorreia ainda não está bem definida, defende-se que a acupuntura desenvolve uma estimulação dos nervos dos músculos da língua que por sua vez se relacionam com os nervos das glândulas salivares, promovendo a secreção salivar e o mecanismo de deglutição (Wong et al., 2001).

Não foram registadas quaisquer reações adversas, nas primeiras sessões as crianças estavam ansiosas e sentiam dor ligeira, no entanto adaptaram-se e toleraram facilmente as consultas seguintes (Wong et al., 2001).

5. Considerações sobre o tratamento com toxina botulínica

São vários os estudos que apoiam o uso da toxina botulínica para tratamento de disfunções salivares, como a sialorreia, no entanto devem ser considerados alguns aspetos.

A localização da punção deve ser bem estudada com conhecimento das estruturas peri-glandulares associadas a determinada glândula. Assim sendo, a orientação com ultrassons, com objetivo de identificar estas estruturas, otimizando a localização das injeções com toxina botulínica, torna-se vantajosa tirando máximo partido da eficácia desta abordagem terapêutica (Jongerius et al., 2003).

Nas investigações realizadas, considerou-se a hipótese da administração de injeções com toxina botulínica não ser tão eficaz em sujeitos com sialorreia crónica secundária a disfunções neurológicas, comparativamente a indivíduos com hipersalivação devido a outras patologias que possam estar associadas (Formeister et al., 2014).

Autores referem a necessidade de cuidados redobrados na utilização de TB como terapêutica em doentes com condições neuromusculares, tais como paresias, ELA, miopatias, polineuropatias motoras, *Miastenia Gravis* ou Síndrome de *Lambert-Eaton*. No entanto nos estudos realizados nos últimos vinte e sete anos não foram encontradas reações adversas adicionais às anteriormente descritas (Dressler, 2012).

Ainda assim, não há evidência científica de que o mecanismo de ação da TB/B seja diferente em doentes com ELA (Contarino et al., 2007).

Numa comparação da aplicação da TB/B para tratamento da sialorreia em doentes com *Parkinson* e em doentes com ELA, estes últimos apresentaram mais efeitos adversos do que os doentes com *Parkinson*, nomeadamente aumento da viscosidade da saliva. Posto isto, é possível afirmar que o rácio segurança-eficácia é menor para doentes com ELA (Contarino et al., 2007).

Por ser das toxinas mais letais para o ser humano, a sua dose letal deve ser considerada. Esta varia consoante a sua entrada no organismo, por via respiratória (inalação) a dose letal encontra-se num intervalo de 0.80 – 0.90µg, via oral 0,03µg e intravenosa 0.09 – 0.15µg (Dhaked et al., 2010).

Alguns autores observaram que na terapia com TB/A poderão ser descritos efeitos a longo-prazo, visto que se verificou uma diminuição do tamanho das glândulas salivares após repetidas injeções. Todavia, são afirmações que ainda requerem investigações mais específicas e com melhores níveis de evidência (Corso, Silveira, Binha, & TR, 2011; Gok et al., 2013; Reddihough et al., 2010).

Alguns dos efeitos secundários referidos para o tratamento com TB são também observados nas outras abordagens terapêuticas, após excisão cirúrgica de glândulas verificaram-se sintomas de xerostomia, assim como tumefação dessa região (Formeister et al., 2014).

Existem duas grandes limitações ao comparar os estudos realizados até a data, ambas as limitações alteram o rigor e padronização entre estudos, tornando-os heterogêneos: medição do fluxo salivar é distinta entre investigações, sendo em alguns quantitativa, noutros qualitativa e ainda, ambas; também, a variabilidade de técnicas de aplicação da TB, em determinadas investigações optam por conciliar uma orientação com ultrassons, noutros apenas se orientam por pontos de referência anatómicos (Corso et al., 2011; Lakraj et al., 2013).

Como limitações ao acesso a esta terapêutica apresentam-se o custo e repetições de anestesia geral/sedação (associadas a contínuas aplicações de TB), o que pode ser problemático para doentes pediátricos (Lakraj et al., 2013).

A TB é incapaz de atravessar a barreira hemato-encefálica, o que a impossibilita de afetar o sistema nervoso central (Dressler, 2012).

Existem ainda questões importantes, por serem explicadas, relativamente à TB: qual é o mecanismo da TB no alívio da dor; qual é o destino da cadeia leve depois de degradar uma das proteínas SNARE; como é que consegue ter efeito distante do local de injeção (E. C.-H. Lim, Oh, Ong, Chow, & Seet, 2006).

Para otimizar estudos futuros, deverão ser realizadas investigações com amostras o mais homogêneas possíveis e utilizadas medidas objetivas e subjetivas de medição da sialorreia, assim como padronizar diluições e doses de maneira a que possam ser comparados estudos em que haja maior eficácia com menor apresentação de efeitos

adversos, com objetivo de se definirem *guidelines* para aplicação da TB (Corso et al., 2011; Hassin-Baer et al., 2005).

O tratamento da sialorreia pode ser difícil, requer tratamento multidisciplinar, sugere-se que a terapêutica seja iniciada por uma abordagem menos invasiva e reversível (Bavikatte et al., 2012; Corso et al., 2011).

III. Conclusão

1. O excesso de produção salivar tem um enorme impacto na integração e relacionamentos interpessoais entre indivíduos, isto altera a capacidade de articulação e comunicação/interação social.
2. A eficácia e expansão do uso da TB como terapêutica para diversas condições clínicas estão relacionadas com a potência e a especificidade desta toxina, produzida por várias espécies *Clostridium*.
3. Existe forte evidência científica de que os serotipos A e B são eficazes no tratamento da sialorreia, sendo que é referida maior especificidade da TB/B no tratamento de patologias hipersecretórias.
4. Ambos os serotipos estão associados a reações adversas mínimas e pouco significativas, classificadas pelos próprios doentes.
5. Uma das considerações mais importantes é que o efeito da TB no tratamento da sialorreia é transitório e eficaz a curto-prazo.
6. A comparação dos estudos existentes para definir o melhor protocolo e a melhor dose associada a menores efeitos adversos tornou-se complicada, devido à heterogeneidade entre estudos.
7. A abordagem terapêutica com TB para o tratamento da sialorreia deve continuar a ser desenvolvida, com objetivo de definir as melhores técnicas e doses para obtenção da máxima eficácia, com menores efeitos adversos.

IV. Referências Bibliográficas

- Abdullah, A., Rivas, F. F. R., & Srinivasan, A. (2013). Imaging of the salivary glands. *Seminars in Roentgenology*, 48, 65–74. doi:10.1053/j.ro.2012.08.002
- 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), 79–82. doi:10.1016/j.clineuro.2008.09.001
- Aoki, K. R. (2004). Pharmacology of botulinum neurotoxins. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 15(2), 81–85. doi:10.1016/j.otot.2004.03.003
- Arezzo, J. C. (2009). NeuroBloc/Myobloc: unique features and findings. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*, 54(5), 690–6. doi:10.1016/j.toxicon.2009.03.009
- Assouline, A., Levy, A., Abdelnour-Mallet, M., Gonzalez-Bermejo, J., Lenglet, T., Le Forestier, N., ... Pradat, P. F. (2014). Radiation therapy for hypersalivation: a prospective study in 50 amyotrophic lateral sclerosis patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 88(3), 589–95. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.230
- Basciani, M., Di Rienzo, F., Fontana, A., Copetti, M., Pellegrini, F., & Intiso, D. (2011). Botulinum toxin type B for sialorrhoea in children with cerebral palsy: a randomized trial comparing three doses. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53(6), 559–64. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.03952.x
- Baumann, L. S., & Halem, M. L. (2003). Botulinum toxin-B and the management of hyperhidrosis. *Clinics in Dermatology*, 22(1), 60–5. doi:10.1016/j.clindermatol.2003.11.001
- Bavikatte, G., Sit, P. L., & Hassoon, A. (2012). Review article management of drooling of saliva. *British Journal of Medical Practitioners*, 5(1), 507–512.

- Beale, T., & Madani, G. (2006). Anatomy of the salivary glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 27(6), 436–439. doi:10.1053/j.sult.2006.09.001
- Benecke, R. (2012). Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. *BioDrugs : Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*, 26(2), e1–9. doi:10.2165/11599840-000000000-00000
- Berry, M. G., & Stanek, J. J. (2012). Botulinum neurotoxin A: a review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery : JPRAS*, 65(10), 1283–91. doi:10.1016/j.bjps.2012.04.016
- Bhayani, M. K., & Suskind, D. L. (2008). The use of botulinum toxin in patients with sialorrhea. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery* - *Head and Neck Surgery*, 19(4), 243–247. doi:10.1016/j.otot.2008.10.008
- Bhidayasiri, R., & Truong, D. D. (2005). Expanding use of botulinum toxin. *Journal of the Neurological Sciences*, 235(1-2), 1–9. doi:10.1016/j.jns.2005.04.017
- Blake, K. D., MacCuspie, J., & Corsten, G. (2012). Botulinum toxin injections into salivary glands to decrease oral secretions in CHARGE syndrome: prospective case study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158A(4), 828–31. doi:10.1002/ajmg.a.33241
- Carruthers, A., Kane, M. a C., Flynn, T. C., Huang, P., Kim, S. D., Solish, N., & Kaeuper, G. (2013). The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine--a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part I: botulinum toxin in clinical and cosmetic practice. *Dermatologic Surgery : Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 39(3 Pt 2), 493–509. doi:10.1111/dsu.12147
- Chinnapongse, R., Gullo, K., Nemeth, P., Zhang, Y., & Griggs, L. (2012). Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(2), 219–26. doi:10.1002/mds.23929

- Contarino, M. F., Pompili, M., Tittoto, P., Vanacore, N., Sabatelli, M., Cedrone, 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), 299–303. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.05.005
- Corso, B., Silveira, V., Binha, A., & TR, C. (2011). Abordagem terapêutica na sialorréia em paralisia cerebral: revisão sistemática. *Revista Medicina de Reabilitação*, 30(1), 9–13. Retrieved from <http://files.bvs.br/upload/S/0103-5894/2011/v30n1/a2132.pdf>
- Costa, C. C., & Ferreira, J. B. (2008). Artigo Original Aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares maiores para o tratamento de sialorréia crônica. *Revista Brasileira Cirurgia Cabeça E Pescoço*, 37(1), 28–31.
- Coté, T. R., Mohan, A. K., Polder, J. a, Walton, M. K., & Braun, M. M. (2005). Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(3), 407–15. doi:10.1016/j.jaad.2005.06.011
- Daniel, S. J., & Cardona, I. (2014). Onabotulinum toxin A for the treatment of sialorrhea in familial dysautonomia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(5), 879–81. doi:10.1016/j.ijporl.2014.02.011
- Davletov, B., Bajohrs, M., & Binz, T. (2005). Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins. *Trends in Neurosciences*, 28(8), 446–52. doi:10.1016/j.tins.2005.06.001
- Dhaked, R. K., Singh, M. K., Singh, P., & Gupta, P. (2010). Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *The Indian Journal of Medical Research*, 132(5), 489–503. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3028942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dogu, O., Apaydin, D., Sevim, S., Talas, D. U., & Aral, M. (2004). Ultrasound-guided versus “blind” intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of

- sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 106(2), 93–6. doi:10.1016/j.clineuro.2003.10.012
- Dressler, D. (2012). Clinical applications of botulinum toxin. *Current Opinion in Microbiology*, 15(3), 325–36. doi:10.1016/j.mib.2012.05.012
- Eisele, K.-H., Fink, K., Vey, M., & Taylor, H. V. (2011). Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*, 57(4), 555–65. doi:10.1016/j.toxicon.2010.12.019
- Ellis, H. (2012). Anatomy of the salivary glands. *Surgery (Oxford)*, 30(11), 569–572. doi:10.1016/j.mpsur.2012.09.008
- Fairhurst, C. B. R., & Cockerill, H. (2011). Management of drooling in children. *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition*, 96(1), 25–30. doi:10.1136/adc.2007.129478
- Formeister, E. J., Dahl, J. P., & Rose, A. S. (2014). Surgical management of chronic sialorrhea in pediatric patients: 10-year experience from one tertiary care institution. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(8), 1387–92. doi:10.1016/j.ijporl.2014.06.005
- Gok, G., Cox, N., Bajwa, J., Christodoulou, D., Moody, A., & Howlett, D. C. (2013). Ultrasound-guided injection of botulinum toxin A into the submandibular gland in children and young adults with sialorrhoea. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 51(3), 231–3. doi:10.1016/j.bjoms.2012.07.012
- Grumelli, C., Verderio, C., Pozzi, D., Rossetto, O., Montecucco, C., & Matteoli, M. (2005). Internalization and mechanism of action of clostridial toxins in neurons. *Neurotoxicology*, 26(5), 761–7. doi:10.1016/j.neuro.2004.12.012
- Guidubaldi, A., Fasano, A., Ialongo, T., Piano, C., Pompili, M., Mascianà, R., ... 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 : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(2), 313–9. doi:10.1002/mds.23473
- Hassin-Baer, S., Scheuer, E., Buchman, A. S., Jacobson, I., & Ben-Zeev, B. (2005). Botulinum toxin injections for children with excessive drooling. *Journal of Child Neurology*, 20(2), 120–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794177>
- Jackson, C. E., Gronseth, G., Rosenfeld, J., Barohn, R. J., Dubinsky, R., Simpson, C. B., ... Herbelin, L. (2009). Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. *Muscle & Nerve*, 39(2), 137–43. doi:10.1002/mus.21213
- Jeung, I. S., Lee, S., Kim, H. S., & Yeo, C. K. (2012). Effect of botulinum toxin A injection into the salivary glands for sialorrhea in children with neurologic disorders. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 36, 340–346.
- Jongerius, P. H., Joosten, F., Hoogen, F. J. A., Gabreels, 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, 107–111. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/00005537-200301000-00020/full>
- 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), 620–7. doi:10.1542/peds.2003-1104-L
- Khan, W. U., Campisi, P., Nadarajah, S., Shakur, Y. A., Khan, N., Semenuk, D., ... Connolly, B. (2011). Botulinum toxin A for treatment of sialorrhea in children: an effective, minimally invasive approach. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 137, 339–344. doi:10.1001/archoto.2010.240
- Laing, T., Laing, M., & O'Sullivan, S. (2008). Botulinum toxin for treatment of glandular hypersecretory disorders. *Journal of Plastic, Reconstructive & ...*, 61(9), 1024–1028. doi:10.1016/j.bjps.2008.03.023

- Lakraj, A.-A. D., Moghimi, N., & Jabbari, B. (2013). Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins*, 5, 1010–1031. doi:10.3390/toxins5040821
- Lim, E. C. H., & Seet, R. C. S. (2007). Botulinum toxin, Quo Vadis? *Medical Hypotheses*, 69(4), 718–23. doi:10.1016/j.mehy.2007.03.019
- Lim, E. C.-H., Oh, V. M. S., Ong, B. K. C., Chow, A. W. L., & Seet, R. C. S. (2006). Where has all the botox gone? (how) will we ever learn... using monoclonal antibodies to track botulinum toxin. *Medical Hypotheses*, 67(3), 440–6. doi:10.1016/j.mehy.2006.03.014
- López-Laso, E., Roncero-Sánchez-Cano, I., Arce-Portillo, E., Ley-Martos, M., Aguirre-Rodríguez, J., García-Ron, A., ... Camino-León, R. (2014). Infant botulism in Andalusia (Southern Spain). *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 18(3), 321–6. doi:10.1016/j.ejpn.2013.12.008
- Mahajan, S. T., & Brubaker, L. (2006). Botulinum toxin: From life-threatening disease to novel medical therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.061
- Mahajan, S. T., & Brubaker, L. (2007). Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(1), 7–15. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.108
- Manrique, D. (2005). Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 71(5), 566–569.
- Martins dos Santos, J., Cavacas, A., Silva, A., Zagalo, C., Evangelista, J., Oliveira, P., et al. (2011). *Anatomia Geral*.
- 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, 27–51. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135935

- Meningaud, J. P., Pitak-Arnop, P., Chikhani, L., & Bertrand, J. C. (2006). Drooling of saliva: A review of the etiology and management options. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *101*(1), 48–57. doi:10.1016/j.tripleo.2005.08.018
- Mescher, A. (2013). *Junqueira's Basic Histology*.
- Moreno, E., Pannocchia, C., & Carricondo, C. (2014). Botulismo por herida traumática. *Archivos Argentinos de Pediatría*, *112*(2), 50–52. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Botulismo+por+herida+traumática#0>
- Naumann, M., Dressler, D., Hallett, M., Jankovic, J., Schiavo, G., Segal, K. R., & Truong, D. (2013). Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon*, *67*, 141–152. doi:10.1016/j.toxicon.2012.10.020
- Ong, L. C., Wong, S. W., & Hamid, H. A. (2009). Treatment of drooling in children with cerebral palsy using ultrasound guided intraglandular injections of botulinum toxin A. *Journal of Pediatric Neurology*, *7*, 141–145. doi:10.3233/JPN-2009-0293
- 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. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*. doi:10.1016/j.ejpn.2014.05.007
- 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: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, *17 Suppl 2*, 109–21. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03131.x
- Reid, S. M., Johnstone, B. R., Westbury, C., Rawicki, B., & Reddihough, D. S. (2008). Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce

- drooling in children with neurological disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 50(2), 123–8. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.02010.x
- Rodwell, K., Edwards, P., Ware, R. S., & Boyd, R. (2012). Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(11), 977–87. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04370.x
- Rossetto, O., Megighian, a, Scorzeto, M., & Montecucco, C. (2013). Botulinum neurotoxins. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 67, 31–6. doi:10.1016/j.toxicon.2013.01.017
- 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), 404–9. doi:10.1111/j.1365-2214.2010.01176.x
- Sidebottom, A. J., May, J. E., & Madahar, A. K. (2013). Role of botulinum toxin A injection into the submandibular salivary glands as an assessment for the subsequent removal of the submandibular glands in the management of children with sialorrhoea. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 51(2), 113–116. doi:10.1016/j.bjoms.2012.03.024
- Sigan, S. N., Uzunhan, T. A., Aydinli, N., Eraslan, E., Ekici, B., & Çaliskan, M. (2013). Effects of oral motor therapy in children with cerebral palsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(3), 342–346. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3788277/>
- Simpson, L. (2013). The life history of a botulinum toxin molecule. *Toxicon : Official Journal of the International Society on Toxinology*, 68, 40–59. doi:10.1016/j.toxicon.2013.02.014
- Smith, L. a. (2009). Botulism and vaccines for its prevention. *Vaccine*, 27 Suppl 4, D33–39. doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.059
- Sposito, M. (2009). Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação; Botulinic Toxin Type A: action mechanism. *Acta Fisiátrica*, 16(1), 25–37. Retrieved from

<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=514874&indexSearch=ID>

- Squires, N., Humberstone, M., Wills, A., & Arthur, A. (2014). The Use of Botulinum Toxin Injections to Manage Drooling in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Motor Neurone Disease: A Systematic Review. *Dysphagia*, 29(4), 500–508. doi:10.1007/s00455-014-9535-8
- Steinlechner, S., Klein, C., Moser, A., Lencer, R., & Hagenah, J. (2010). Botulinum toxin B as an effective and safe treatment for neuroleptic-induced sialorrhea. *Psychopharmacology*, 207(4), 593–597. doi:10.1007/s00213-009-1689-y
- Tighe, A., & Schiavo, G. (2013). Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicon*, 67, 87–93. doi:10.1016/j.toxicon.2012.11.011
- Varga, G. (2012). Physiology of the salivary glands. *Surgery (Oxford)*, 30(11), 578–583. doi:10.1016/j.mpsur.2012.09.010
- Wheeler, A., & Smith, H. S. (2013). Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*, 306, 124–46. doi:10.1016/j.tox.2013.02.006
- Wong, V., Sun, J., & Wong, W. (2001). Traditional Chinese medicine (tongue acupuncture) in children with drooling problems. *Pediatric Neurology*, 25(01), 47–54.
- 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, 838–843. doi:10.1177/0883073810395391