

# Aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares maiores para o tratamento de sialorréia crônica

*Injections of botulinum toxin into the salivary glands to the treatment of cronic sialorrhoea.*

Claudiney Candido Costa<sup>1</sup>  
João Batista Ferreira<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** a sialorréia acomete aproximadamente 70% dos pacientes que apresentam retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM). A toxina botulínica (TxB) tipo A, quando aplicada nas glândulas salivares, visa bloquear os receptores de acetilcolina. **Objetivos:** avaliar a diminuição da sialorréia, após a aplicação de TxB tipo A no tecido glandular das parótidas e submandibulares, em pacientes com RDNPM; e avaliar alterações da ecogenicidade das glândulas parótidas e submandibulares após o terceiro mês de aplicação da toxina botulínica. **Métodos:** estudo clínico prospectivo não randomizado com análise estatística realizada através do Teste Exato de Fisher e do Teste qui-quadrado da aplicação de TxB tipo A, guiado por ultrasonografia, no tecido glandular das parótidas e submandibulares de 22 pacientes. Esses pacientes foram comparados com um grupo controle composto por 20 pacientes com características semelhantes. A avaliação subjetiva foi realizada através da aplicação do questionário de Thomas-Stonell & Greenberg de 1988. **Resultados:** diminuição da sialorréia foi observada em todos os pacientes entre o terceiro e o vigésimo primeiro dia após a aplicação da toxina. Em dois pacientes foram observadas glândulas parótidas multicística, sendo que, nestes, a diminuição da sialorréia foi mínima; não houve alteração da textura das glândulas quando comparadas antes e após o terceiro mês da aplicação da toxina. Observou-se melhora significativa dos pacientes tratados com toxina botulínica em relação ao grupo controle ( $p < 0,001$ ). **Conclusões:** o tratamento mostrou-se eficaz, com ausência de complicações com a técnica empregada, ausência de alterações à ultra-sonografia nas glândulas parótidas e submandibulares após o terceiro mês da aplicação; os pacientes com glândulas salivares multicísticas apresentaram piores resultados.

**Descritores:** Sialorréia. Glândula Parótida. Glândula Submandibular. Toxina Botulínica Tipo A.

## ABSTRACT

**Introduction:** almost 70% of patients with neurological disorders have sialorrhoea. Botulinum toxin type A injected into the salivary glands can reduce salivation. **Objective:** to evaluate the reduction in sialorrhoea after botulinic toxin injection into parotid and submandibular glands of patients with neurological disorders; and evaluate the sonography aspect of parotid and submandibular glands within three months after toxin injection. **Methods:** clinic prospective not randomized study. Fisher and Qui-square tests were employed for the statistic analysis. Botulinic toxin was injected into parotid and submandibular glands under sonographic control. They were compared with the control group of twenty patients, with similar characteristics. The Thomas-Stonell and Greenberg Questionnaire was used for subjective evaluation. **Results:** there were 22 patients. The decrease of sialorrhoea was observed in all patients between the third and twentieth first day after botulinic injection. Multicystic parotid glands were observed in two patients, with minimum sialorrhoea reduction. There were not changes of glands parenchyma before and after third month post treatment. When compare to control, it was significant improvement in toxin treated patients comparing to control ( $p < 0,001$ ). **Conclusions:** the treatment was efficient within complication with the technique. There was no change of glands parenchyma after the third month. Patients with multicystic glands had the worst results.

**Key words:** Sialorrhoea. Parotid gland. Submandibular gland. Botulinum Toxin Type A.

## INTRODUÇÃO

A sialorréia acomete aproximadamente 70% dos pacientes que apresentam retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM), afetando negativamente o estado emocional e dificultando sua vida social. Atualmente, os tratamentos empregados não apresentam resultados satisfatórios e são representados por: ingestão de drogas anticolinérgicas, com limitação para indivíduos da terceira idade; radioterapia na região das glândulas salivares, que pode aumentar a incidência de neoplasias malignas; cirurgia para remoção de uma ou mais glândulas salivares, expondo os pacientes aos riscos da

anestesia geral e às complicações inerentes ao ato cirúrgico<sup>1,2,3</sup>. A toxina botulínica (TxB) foi inicialmente utilizada para o tratamento do estrabismo<sup>1</sup>. Atualmente seu uso tornou-se amplo (distonias, distúrbios neurovegetativos, doença de Parkinson, hiperidrose axilar e tratamento da sialorréia, dentre outros) e com baixa incidência de complicações<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. A produção de saliva é mediada pelo sistema nervoso autônomo, estando as glândulas salivares submetidas a um complexo sistema de controle pelo plexo simpático e parassimpático. Os nervos parassimpáticos liberam acetilcolina, que se liga aos receptores localizados no tecido glandular, aumentando a

1) Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto de Angiologia de Goiânia e do Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo de Goiânia (CRER).  
2) Doutor em Medicina pelo Departamento de Cirurgia da Universidade de São Paulo. Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de Goiás (UFG).  
**Instituição:** Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo e no HC da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.  
**Correspondência:** Claudiney Candido Costa, Rua Paracatu, Qd. 40, Lt. 05, Setor Jardim Ana Lúcia, 74315-240Goiânia, GO, Brasil.  
**Recebido em:** 14/09/2007; **aceito para publicação em:** 21/12/2007; **publicado online em:** 12/02/2008.  
Trabalho financiado pelo CNPQ (nº do Processo: 309816/2003-3, DCR-IF). Conflito de interesse: nenhum.

produção de saliva. Por sua vez, o sistema simpático atua modulando a composição da secreção salivar. Visando o bloqueio dos receptores da acetilcolina, estudos demonstram a eficácia da aplicação de TxB tipo A nas glândulas parótidas e submandibulares, técnica descrita desde 1995<sup>4,7,8</sup>. A TxB é uma exotoxina do *Clostridium botulinum*, uma bactéria Gram-positiva e anaeróbica. No Brasil, apesar do grande número de pacientes com RDNM, o tratamento da sialorréia com a aplicação da toxina botulínica não é comum.

Os objetivos foram: avaliação do tratamento de sialorréia crônica com aplicação de TxB tipo A nas glândulas parótidas e nas submandibulares guiada por ultra-sonografia; e estudar as alterações ultra-sonográficas após três meses dessa aplicação.

## MÉTODOS

Realizamos estudo clínico prospectivo não randomizado utilizando o Teste Exato de Fisher e o Teste qui-quadrado para a análise estatística. Os responsáveis pelos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Todos os pacientes foram classificados de acordo com a escala proposta por Thomas-Stonell & Greenberg<sup>2</sup>, apresentando severidade 5 e freqüência 4. Essa escala leva em consideração a severidade e a freqüência da sialorréia. Para facilitar a classificação dos pacientes, criamos um estadiamento baseado nessa escala (tabela 1). Todos os 42 pacientes foram classificados com severidade 5 e freqüência 4 de Thomas-Stonell & Greenberg<sup>2</sup>, e estadiamento IV.

**Tabela 1** - Escala de Severidade e Freqüência da sialorréia em pacientes com doenças neurológicas (Thomas-Stonell, Greenberg, 1988) e estadiamento proposto.

Severidade (S)	Freqüência (F)	Estadiamento
1-Seco: sem sialorréia	1-Sem sialorréia	I: S 1 ; F 1
2-Úmido: apenas lábios úmidos	2-Ocasional	II: S 2,3; F2
3-Moderado: lábios e pescoços	3-Freqüente	III: S 3; F 3,4
4-Severo: compromete roupas	4-Constante	IV: S 4,5; F 2,3,4
5-Profuso: roupas,mãos, objetos	-	-

Os critérios de inclusão foram: ausência de contra-indicação clínica para uso da TxB; não utilização de tratamentos com TxB nos últimos seis meses; ausência de hipersensibilidade ao Botox® ou a algum de seus componentes; não utilização de agentes anticolinérgicos; e classificação da sialorréia com Estadiamento IV.

### Técnica de aplicação

A aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares, parótidas e submandibulares foi realizada como se segue:

- diluição de 100UI de TxB tipo A em 2mL de solução fisiológica a 0,9%;
- paciente submetido à sedação inalatória (figura 1);



**Figura 1** - Aplicação de toxina botulínica nas glândula parótida e submandibular direita guiada por ultra sonografia, sob sedação.

- monitoramento com cardioscópio e oximetria de pulso;
- aplicação de 22,5UI em cada glândula parótida: 10UI anterior ao tragus e 12,5UI na região de transição entre as glândulas parótida e submandibular;
- aplicação de 10UI de TxB em cada glândula submandibular;
- aplicações guiadas por ultra-sonografia;
- alta da sala de recuperação após 15 minutos.

Todos os pacientes foram acompanhados por, no mínimo, 21 meses após a aplicação da toxina, como se segue:

- seguimento após a aplicação: primeira semana; segunda semana; uma vez por mês até o sexto mês; e uma vez a cada dois meses.
- avaliação subjetiva realizada pelo acompanhante levando em consideração a freqüência e a severidade da sialorréia;
- realização de ultra-sonografia das glândulas salivares na 12ª semana após aplicação da toxina;
- acompanhamento fonoaudiológico quando possível.

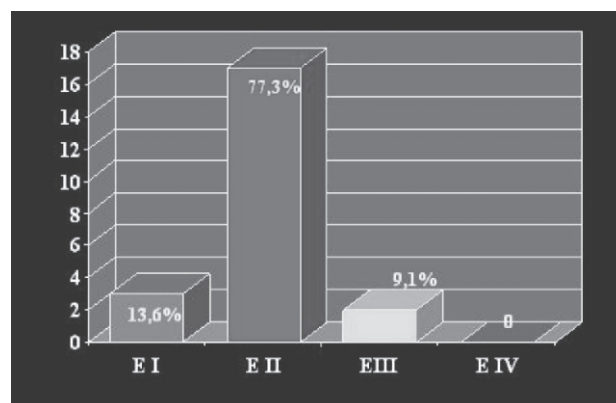
No período de janeiro de 2004 a abril de 2005, 22 pacientes receberam TxB nas glândulas salivares, após terem preenchidos todos os critérios de inclusão. Catorze (63,6%) eram do gênero masculino e oito (36,4%), do feminino. A faixa etária variou de 4 a 34 anos, com média de 12,5 anos e mediana de 13 anos.

O grupo controle foi composto por 20 pacientes, sendo 14 do gênero masculino e seis do feminino, com idade variando de 5 a 33 anos, média de 13,1 anos e mediana de 12,5 anos.

Deste total (20 pacientes), sete pacientes realizaram apenas fonoterapia, seis receberam tratamento medicamentoso e seis fizeram fonoterapia e já utilizavam alguma medicação que objetivava ou tinha como efeito colateral a diminuição da sialorréia (anti-histamínicos; anticonvulsivantes; relaxantes musculares; sedativos). Entre essas medicações estavam a carbamazepina, cloridrato de tionidazina, fenotiazinas, diazepínicos, imipramina, baclofeno, valproato de sódio e dexclorfeniramina.

## RESULTADOS

O tempo de acompanhamento após aplicação foi, no mínimo, de 21 e máximo de 29 meses. Os pacientes foram classificados levando em consideração a freqüência e a severidade da sialorréia (figura 2), segundo informações obtidas pelos responsáveis.



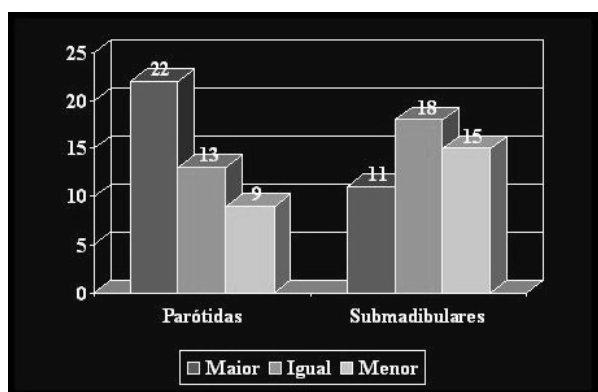
**Figura 2** - Classificação após quarto mês da aplicação de TxB tipo A nas glândulas salivares (n=22).

Os responsáveis pelos pacientes referiram diminuição da sialorréia com início entre o terceiro e o vigésimo dia após a aplicação, com melhores resultados entre o segundo e o terceiro mês.

Foi solicitado aos responsáveis, pelos pacientes, que quantificassem a diminuição da sialorréia, em índice percentual:

- Percentual de melhora em 22 pacientes:
- Sem melhora: 0 – 10%: nenhum paciente
- Mínima: 11 - 40 %: 2 pacientes
- Média: 41 - 80 %: 17 pacientes
- Máxima: 81 - 100 %: 3 pacientes

Todos os pacientes tratados com TxB foram submetidos à ultrasonografia das glândulas salivares maiores antes e no terceiro mês após a aplicação, para que avaliássemos alteração do tamanho dessas glândulas por efeito da toxina (figura 3). Não foram observadas alterações na ecogenicidade (nódulos, calcificações, cistos) do tecido glandular relacionadas com a aplicação da toxina.



**Figura 3** - Avaliação ultra-sonográfica do tamanho das glândulas após o terceiro mês de aplicação da toxina (n= 88 glândulas).

No grupo controle de 20 pacientes, dois apresentaram melhora parcial, sendo classificados após a terapia no estadiamento III. Comparando o grupo de paciente que recebeu injeção de TxB nas glândulas parótidas e submandibulares com o grupo controle, observamos melhora estatisticamente significativa a favor do tratamento com TxB, após a aplicação do Teste Exato de Fisher (tabela 2).

**Tabela 2** - Avaliação da eficácia do tratamento com injeção de TxB nas glândulas parótidas e submandibulares.

Resultado	Grupo Botox		Grupo controle	
	n	%	n	%
Melhora	20	90,9	2	10
Não-melhora	2	9,1	18	90
Total	22	100	20	100

$p < 0,001$  (Teste Exato de Fisher)

Quando comparamos a eficácia do tratamento dentro do grupo controle, não observamos diferença estatística significativa (tabela 3).

**Tabela 3** - Avaliação da eficácia do tratamento com fonoterapia, com medicamentos e com a associação de ambos (n=20).

Resultado	Fonoterapia		Medicamentosos		Associação	
	n	%	n	%	n	%
Melhora	?	0	?	0	2	33,3
Não-melhora	7	100	7	100	4	66,7
Total	7	100	7	100	6	100

$2 = 5,185$  ;  $p = 0,075$  (Teste qui-quadrado)

## DISCUSSÃO

A TxB tipo A é uma proteína produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*. Sua ingestão, mesmo em quantidades mínimas, produz uma doença paralisante rara e, algumas vezes fatal, chamada botulismo, que é conhecida desde o final do século 18<sup>1,2,3</sup>. A toxina produzida pela bactéria é considerada uma das mais potentes e letais toxinas biológicas existentes. Atualmente sabe-se que a bactéria *Clostridium botulinum* produz sete toxinas sorologicamente distintas, catalogadas por ordem alfabética de A até G, que são potentes agentes neuroparalíticos. Somente os tipo A, B e E têm sido relacionados com casos de botulismo em humanos, sendo o tipo A o mais potente<sup>1,4,5</sup>.

Utilizou-se pela primeira vez em humanos a TxB tipo A, como tratamento não cirúrgico destinado à cura de estrabismo. O tratamento foi realizado por meio da injeção de pequenas doses em músculos extra-oculares guiando-se pela eletromiografia, tendo-se obtido bons resultados<sup>1</sup>.

Foi utilizada também no tratamento de torcicolo espasmódico em dez pacientes. A injeção aplicada nos músculos esternocleidomastoídeo e cervical posterior afetado resultou em melhora do posicionamento da cabeça em nove pacientes. Sete pacientes relataram disfagia transitória leve, mas tiveram recuperação espontânea. Outros efeitos colaterais transitórios foram fraqueza da voz ou dor local leve<sup>6</sup>.

Atualmente existem mais de 50 indicações diferentes para o uso de TxB<sup>7,8,9</sup>, incluindo a aplicação em glândulas salivares de pacientes com sialorréia em decorrência da esclerose amiotrófica lateral<sup>10</sup>.

Pal *et al* (11), fizeram o primeiro estudo em humanos com monoterapia, aplicação de TxB, nas glândulas parótidas. Foram avaliados 9 pacientes com paralisia cerebral. Inicialmente foram injetados 7,5UI de toxina na parótida e 15UI após a oitava semana. Analisando o volume aspirado por 15 minutos (saliva) e avaliação subjetiva, observaram diminuição da sialorréia em 6 pacientes, variando entre o sétimo e o décimo dia após a aplicação, com progressão até a terceira semana e diminuição de 35% do volume da saliva. Os autores atribuem ao fato de as glândulas parótidas serem responsáveis por 45 % do total de saliva produzido, a razão de 3 pacientes não terem apresentado diminuição da sialorréia. Em nosso estudo, o início do efeito foi observado entre o terceiro e o vigésimo dia de aplicação, com melhores resultados entre o segundo e o terceiro mês após a aplicação. Assim como em outro estudo<sup>11</sup>, não tivemos nenhuma complicação em decorrência do tratamento empregado.

Aplicou-se TxB em 5 pacientes com esclerose amiotrófica lateral, sendo 20UI em cada parótida, se após a segunda semana não ocorresse diminuição da sialorréia era feita nova aplicação nas parótidas e 5UI em cada glândula submandibular<sup>12</sup>. A análise foi realizada por meio do número de papel toalha utilizada por dia e por cintilografia das glândulas parótidas. Observaram diminuição da sialorréia em quatro dos cinco pacientes. Os autores alertam para possíveis complicações como sialoadenite, hematomas, injúrias da artéria carótida e do nervo facial.

Realizou-se estudo em 44 pacientes, *in vitro* (utilizando glândulas submandibulares retiradas de pacientes submetidos a esvaziamento cervical) e *in vivo*<sup>5</sup>. Demonstrou-se que a dose ideal de solução a ser injetada na glândula submandibular é de 1,0 a 1,5mL. Os autores enfatizam a importância da aplicação ser guiada por ultra-sonografia para diminuir os riscos de complicações. Referem que alguns pacientes relataram desconforto para deglutição durante algumas horas. Em nosso trabalho, todos os pacientes receberam dieta após uma hora da aplicação da toxina e nenhum deles que apresentassem nível cognitivo suficiente para observar essas pequenas alterações referiu sintomas semelhantes.

Aplicaram-se 12,5UI de TxB em três regiões da parótida e 10UI na submandibular em 13 pacientes<sup>13</sup>, que foram acompanhados

por 12 semanas. Foram realizadas sialometria (avaliação das proteínas totais, amilase, IgA) e quantificação de volume após a primeira, segunda, quarta e oitava semanas da aplicação. Observou-se diminuição da sialorréia em uma semana e retorno dos sintomas em 12 semanas, sendo que em alguns pacientes essa diminuição durou por até seis meses. Não demonstraram alteração na composição da saliva (sialometria) ou alterações das glândulas à ultra-sonografia. Esse estudo vem ao encontro de dados obtidos por nós, uma vez que não observamos alterações nas estruturas glandulares após o terceiro mês de aplicação da toxina. Utilizando dois pontos de aplicação na parótida e um na submandibular, não tivemos nenhuma complicação, resultado semelhante aos desse estudo.

Não observamos alterações na ecogenicidade e no tamanho das glândulas parótidas e submandibulares quando comparamos a ultra-sonografia antes e três meses após a aplicação da TxB. Todos os nossos pacientes foram encaminhados para orientação e exercícios com a equipe de Fonoaudiologia. Os exercícios eram realizados com mais facilidade em decorrência da menor quantidade de saliva. Uma dificuldade presente na maioria dos pacientes com paralisia cerebral é o fato de apresentarem nível cognitivo baixo, o que dificulta o entendimento e a realização de exercícios fonoterápicos.

A presença de glândulas parótidas e submandibulares multicísticas em dois pacientes do nosso estudo demonstrou ser uma contra-indicação relativa para o tratamento com injeção de TxB intra-glandular. A causa do insucesso nesses pacientes deve estar relacionada com o fato de a toxina não ter-se difundido no tecido da glândula e, conseqüentemente, não ter bloqueado os receptores de acetilcolina.

## CONCLUSÕES

- O tratamento de sialorréia crônica com aplicação de TxB tipo A nas glândulas parótidas e submandibulares mostrou-se eficaz;
- Ausência de complicações com a técnica empregada;
- Ausência de alterações à ultrassonografia nas glândulas parótidas e submandibulares após o terceiro mês da aplicação de TxB tipo A.
- Pacientes com glândulas salivares multicísticas apresentaram resultados inferiores em relação aos pacientes sem essas alterações.

## REFERÊNCIAS

1. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980;87(10):1044-9.
2. Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia*. 1988;3(2):73-8.
3. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):538-40.
4. O'Sullivan JD, Bhatia KP, Lees AJ. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology*. 2000;55(4):606-7.
5. Jongerius PH, Joosten F, Hoogen FJ, Gabreëls FJ, Rotteveel JJ. The treatment of drooling by ultrasound-guided intraglandular injections of botulinum toxin type A into the salivary glands. *Laryngoscope*. 2003;113(1):107-11.
6. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(7):920-3.
7. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in rare indications. *J Neurol*. 2001;248 Suppl 1:39-44.
8. Jost WH. Treatment of drooling in Parkinson's disease with botulinum toxin. *Mov Disord*. 1999;14(6):1057.
9. Jongerius PH, Rotteveel JJ, van den Hoogen F, Joosten F, van Hulst K, Gabreëls FJ. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur J Pediatr*. 2001;160(8):509-12.
10. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment—botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses*. 1997;48(4):337-9.
11. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology*. 2000;54(1):244-7.
12. Giess R, Naumann M, Werner E, Riemann R, Beck M, Puls I, Reiners C, Toyka KV. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(1):121-3.
13. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C. Up-to-date report of botulinum toxin therapy in patients with drooling caused by different etiologies. *J Oral Maxillofac Surg*