



**FACULDADE MARIA MILZA
BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

ADRIELLY ROCHA ELOY DA SILVA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO ALTERNATIVA NO CONTROLE
DA SIALORREIA: REVISÃO DE LITERATURA**

**GOVERNADOR MANGABEIRA – BA
2019**

ADRIELLY ROCHA ELOY DA SILVA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO ALTERNATIVA NO CONTROLE
DA SIALORREIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Odontologia da Faculdade Maria Milza como requisito para obtenção do título de graduado.

Profª Ma Samantha da Silva Pinto Peixoto
Orientadora

Prof Paulo Ivo Marques de Oliveira Lourenço
Coorientador

**GOVERNADOR MANGABEIRA – BA
2019**

Ficha catalográfica elaborada pela Faculdade Maria Milza,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Bibliotecárias responsáveis pela estrutura de catalogação na publicação:
Marise Nascimento Flores Moreira - CRB-5/1289 / Priscila dos Santos Dias - CRB-5/1824

S586u Silva, Adrielly Rocha Eloy da
Uso da toxina botulínica tipo A como alternativa no controle da sialorreia:
revisão de literatura / Adrielly Rocha Eloy da Silva. - Governador Mangabeira -
BA , 2019.
58 f.
Orientadora: Samantha da Silva Pinto Peixoto.
Co-orientador: Paulo Ivo Marques de Oliveira Lourenço .
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Faculdade
Maria Milza, 2019 .
1. Toxina botulínica tipo A. 2. Salivação. 3. Glândulas salivares. I. Peixoto,
Samantha da Silva Pinto , II. Lourenço , Paulo Ivo Marques de Oliveira , III.
Título.

CCD 616.858

ADRIELLY ROCHA ELOY DA SILVA

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO ALTERNATIVA NO CONTROLE
DA SIALORREIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Aprovado em: _____ / _____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Ma Samantha da Silva Pinto Peixoto (Orientadora)
Faculdade Maria Milza (FAMAM)

Prof^a Ma Ana Conceição de Oliveira Cravo Teixeira (Membro avaliador)
Faculdade Maria Milza (FAMAM)

Prof^a Ma Ana Santos Coutinho Ribeiro (Membro avaliador)
Faculdade Maria Milza (FAMAM)

Dr^a. Andréa Jaqueira da Silva Borges (Prof^a. TCC)
Faculdade Maria Milza (FAMAM)

**GOVERNADOR MANGABEIRA – BA
2019**

À Deus que jamais me deixou fraquejar,
quem me fortalece me sustenta com a
destra da sua justiça.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me permitir viver um dos momentos mais sublimes de toda a minha vida. Ele é quem conduziu tudo isso até aqui. A Ele e para Ele seja dada toda honra, toda glória e todo louvor.

Quero dedicar essa conquista aos meus pais, não há palavras que possam descrever a imensa gratidão que sinto por vocês. Minha mãe, Sônia Maria de Sousa Rocha, todo esforço de cada dia com certeza valeram a pena, você foi a peça fundamental para que este sonho se tornasse uma realidade. Muito obrigada por todo amor, carinho e cuidado de sempre. Nada neste mundo é capaz de expressar o quanto sou grata por tudo o que fez e faz por mim.

Aos meus amigos da graduação, levo em meu coração os momentos que vivemos, o apoio de todos, a amizade e os risos serão sempre lembrados com imensa saudade. Aprender com vocês foi maravilhoso. Gratidão por tudo.

Ao meu namorado, quero aqui expressar os meus sinceros agradecimentos. Te ter ao meu lado, ter seu amor, apoio e incentivo foi de extrema importância para que hoje eu pudesse chegar até aqui. Muito obrigada por toda a paciência, compreensão e carinho. A conclusão desta etapa em minha vida representa um marco especial para nós dois.

Quero agradecer aos meus professores e mestres. Através do conhecimento de vocês pude, pouco a pouco, construir o meu. Cada um de modo especial e particular, deu sua contribuição para que hoje eu pudesse receber este título. Todos, sem exceção, serão eternamente lembrados com muito respeito, carinho e gratidão.

A minha orientadora, Dra Samantha Peixoto, quero, de todo o coração, agradecer por toda a atenção que a mim foi dada para que fosse possível a construção deste trabalho. Muito obrigada pela paciência e boa vontade de sempre. Serei eternamente grata por tudo. Fica o meu carinho, amizade e eterna gratidão.

Deus, em sua infinita bondade selecionou com muito cuidado as pessoas que iriam fazer parte da minha história durante a graduação, neste texto não cabe o nome de todos, mas sou grata a todos. Amigos, família e mestres muito obrigado por tudo.

RESUMO

A composição da saliva se dá por um fluido viscoso secretado por glândulas salivares e um sistema complexo de ductos que desembocam no interior da cavidade bucal. A presença da sialorreia, traz ao paciente uma série de consequências físicas e psicossociais. Pacientes submetidos a esta condição costumam apresentar: dermatite facial, odor fétido e dificuldades de higienização, aumento de infecções, rachaduras e irritações periorais e orais. A toxina botulínica conhecida por “botox” é uma substância produzida pela bactéria que atende por nome *Clostridium botulinum*, a mesma dá origem a vários subtipos, sendo que o tipo A, será o subtipo de interesse neste trabalho. A duração do efeito desejado da toxina botulínica pode variar de acordo as particularidades do organismo de cada paciente. Para o controle da sialorreia a toxina botulínica é injetada em sítios de injeção na região de glândulas parótidas e submandibulares, devido a sua demanda salivar ser mais abrangente. Diante do exposto o presente estudo teve por objetivo geral: analisar como a literatura tem abordado o uso da toxina botulínica como terapêutica para a sialorreia. Para obtenção dos dados foram utilizadas as bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Springer. Critérios de inclusão: artigos, monografias e teses publicados entre os anos 200 a 2018, que abordassem em seu conteúdo o objeto deste estudo, com textos em português e/ou inglês, com resumos acessíveis. Critérios de exclusão: artigos que não contemplassem seres humanos, que não abordassem o tema em questão e artigos referentes a grupos de organizações. Através deste estudo pôde-se concluir que o uso da toxina botulínica para tratar a sialorreia é a melhor e mais eficaz opção terapêutica para tal problema, assumindo uma posição de destaque em relação aos tratamentos diversos.

Palavras-chave: Toxina botulínica tipo A. Salivação. Glândulas salivares.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação através de fluxograma da pesquisa bibliográfica na plataforma de dados SCIELLO	26
Figura 2: Representação através de fluxograma da pesquisa bibliográfica na plataforma de dados LILACS	26
Figura 3: Representação através de fluxograma da pesquisa bibliográfica na plataforma de dados MEDLINE	27
Figura 4 e 5: Representação através de fluxograma do resultado final da pesquisa bibliográfica nas plataformas de dados.....	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 01: Características gerais dos documentos selecionados para o estudo nas bibliotecas SCIELLO, LILACS E MEDLINE, no período de 2014 a 2018	28
Quadro 02: Categorias e subcategorias que emergiram dos conteúdos manifestos e latentes presentes nos títulos selecionados na BVS e na SCIELO, no período de 2011 a 2016	28
Quadro 03: Descrição dos artigos quanto ao ano de publicação e percentual do mesmo	30
Quadro 04: Descrição dos artigos que abordam particularidades e efeitos adversos ao uso da toxina botulínica	31
Quadro 05: Descrição dos autores que concordam e discordam do uso do ultrassom como guia de aplicação da toxina botulínica	33
Quadro 06: Descrição dos autores que adotaram o protocolo cirúrgico e medicamentoso	36
Quadro 07: Descrição dos autores que realizaram estudos utilizando medicações de efeito anticolinérgico	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 TOXINA BOTULÍNICA.....	13
2.2 PROPRIEDADES E MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA.....	14
2.3 SALIVAÇÃO	17
2.4 SIALORREIA.....	20
2.5 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO PARA SIALORREIA	23
3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO	25
3.1 TIPO DE ESTUDO	25
3.2 LOCAIS DE BUSCAS E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	25
3.3 COLETA DOS DADOS.....	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1 PARTICULARIDADES E EFEITOS ADVERSOS DA APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA.....	31
4.2 VANTAGENS E DESVANTAGENS DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EM RELAÇÃO AOS TRATAMENTOS DIVERSOS.....	36
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE	50

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma substância produzida pela bactéria anaeróbia denominada *Clostridium botulinum*, sendo que sete sorotipos podem ser encontrados, levando em consideração que o sorotipo A apresenta maior emprego clínico. Esta substância vem sendo amplamente utilizada com sucesso na área estética e terapêutica na medicina e na odontologia. Em âmbito odontológico, é indicada para a correção do sorriso gengival, harmonização orofacial, DTM, hábitos parafuncionais como o bruxismo e briqueamento, hipertrofia masseterica, distonia oromandibular, sialorreia, paralisia facial, e na prevenção de fraturas e perdas protético-implantares reduzindo forças mastigatórias em pacientes com carga mastigatória excessiva (SPOSITO, 2009).

Estudos científicos têm demonstrado a eficácia do uso da toxina botulínica para o tratamento da sialorreia, condição patológica que consiste em uma salivação com padrão anormal e/ou excessiva, que se manifesta através de processos infecciosos e problemas neurológicos existentes. Em um indivíduo com salivação saudável a produção varia entre 1 a 2 mL de saliva por minuto, o que corresponde a aproximadamente 2 litros de saliva por dia, sendo esta a quantidade ideal para manter a boca lubrificada e hidratada, evitando problemas referentes a mal hálito e sensação de boca seca, sendo assim, se a salivação excede este limite ideal, torna-se necessária a investigação para identificar as causas e os possíveis tratamentos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Estudos científicos demonstram que muitos dos pacientes diagnosticados com sialorreia provavelmente possuem enfermidades neuromusculares, onde há, não uma hipersalivação, mas sim um descontrole de seu volume devido à perda e/ou descontrole do tônus muscular. A toxina botulínica quando injetada nas glândulas salivares, age bloqueando o estímulo nervoso na região da glândula, e por consequência diminuindo o esguicho de saliva no interior da cavidade oral. A toxina botulínica, por sua vez, provoca pouco ou zero efeitos colaterais e reações adversas. Seu uso tem sido indicado como terapêutica para inúmeras doenças da cavidade oral, e sua aplicabilidade clínica voltada a estética tem sido cada vez mais aceita (SPOSITO; TEIXEIRA, 2013).

Nessa perspectiva, o interesse pelo tema surgiu a partir de pesquisas acerca da incidência de pacientes idosos e crianças com distúrbios neurológicos, as fases

da doença e sua evolução. Dessa forma, o estudo buscará responder ao seguinte problema: como a literatura tem abordado uso da toxina botulínica como terapêutica para sialorreia?

Dentro desse contexto, a pesquisa tem como objetivo geral: analisar de que forma a literatura tem abordado o uso da toxina botulínica como terapêutica para sialorreia. Sendo os objetivos específicos: revisar as formas de tratamentos propostas para a doença, atuação da toxina botulínica no controle da sialorreia e abordar as suas vantagens e desvantagens em relação aos tratamentos diversos. Sendo assim o estudo se justifica através da importância do conhecimento e manejo dos pacientes portadores de sialorreia, e de que maneira esta condição patológica afeta a vida dos pacientes e até mesmo os cuidadores destes, sendo assim, possui significativa importância para a comunidade médica, odontológica e científica como um todo, dentro de suas respectivas áreas de atuação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica conhecida por “botox” é uma substância produzida pela bactéria que atende por nome *Clostridium botulinum*, organismo gram positivo, anaeróbio e esporulado, produz a exotoxina no momento da lise da bactéria e pode ser encontrada no solo ou em água doce ou salgada em todo o continente (SOUZA; CAVALCANTI, 2016).

Os estudos acima ainda enfatizam que, a bactéria que produz a toxina botulínica foi descoberta em meados do século XVIII e começou a ser investigada de maneira mais profunda pelo médico e poeta alemão Justinus Kerner, após o surto por envenenamento devido ao consumo de salsichas e linguiças azedas, culminando assim no botulismo, infecção que causava fortes dores no estômago e em regiões neuromusculares levando muitos indivíduos a morte.

A toxina botulínica chegou a ser questionada como uma arma biológica por diversos países no século XX. Embora muitos países tenham estacionado pesquisas relacionadas a armas biológicas após assinar o termo da Convenção de Armas Biológicas e Tóxicas (GONÇALVES, 2013).

Entretanto, após o famigerado surto epidemiológico da linguiça, Justinus Kerner publicou alguns casos a respeito do botulismo em 1822 e se interessou a informar-se mais a respeito da substância causadora da infecção e descobriu que: a toxina se desenvolvia em linguiças estragadas e submetidas a condições anaeróbicas, é letal em doses tênues e tem ação sobre o sistema nervoso autônomo, tendo a capacidade de interromper a captação de acetilcolina na condução do estímulo nervoso entre neurônios (SILVA, 2011; SOUZA; CAVALCANTI, 2016).

Kerner, através de seus estudos pôde, também, relatar alguns dos sintomas neurológicos que a toxina botulínica causava a nível sistêmico e que são de conhecimento atual, entre eles, cita-se: vômitos, espasmos intestinais, ptoses, disfagia, falha respiratória e midríase. J. Kerner então, propôs um fim terapêutico para o emprego desta toxina, sugerindo que a mesma poderia ser utilizada com fins para diminuição da atividade do Sistema Nervoso Simpático, quando se está

associado a distúrbios nos movimentos, hipersecreção de fluidos corporais, úlceras provocadas por doenças malignas, tratamento da dor, delírios e raiva (SILVA, 2011).

Desde sua descoberta um tanto quanto catastrófica até os dias atuais, a Toxina Botulínica assumiu aplicações em áreas diversas, sofrendo grandes transformações que repercutem na evolução de seu uso e aplicabilidade até então, trouxe vastas possibilidades novas para inúmeros segmentos da medicina e da odontologia moderna, abrangendo diversas áreas, não limitando-se somente a estética, mas, destacando-se no controle de doenças e condições motoras (SOUZA; CAVALCANTI, 2016).

2.2 PROPRIEDADES E MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica atua inibindo a liberação excitatória do neurotransmissor acetilcolina nas sinapses nervosas, desencadeando em uma diminuição da contração muscular, ou seja, o músculo não capta a mensagem para se contrair e os espasmos musculares param ou reduzem após seu uso (SPOSITO, 2009).

A composição da toxina botulínica se dá por uma cadeia proteica leve e outra pesada, estas são ligadas entre si por uma ponte dissulfeto. A cadeia pesada se responsabiliza pela internalização da toxina botulínica nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. Já a cadeia leve é uma zinco-endopeptidase, e se responsabiliza pelos seus efeitos tóxicos (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

De acordo aos autores supracitados, o processo de inibição da acetilcolina pela toxina botulínica ocorre através de várias etapas, a toxina liga-se aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor de forma irreversível. A especificidade do local de ligação confere a toxina botulínica uma alta seletividade para as sinapses colinérgicas. Tais receptores pré-sinápticos são os responsáveis pela endocitose da neurotoxina para o terminal nervoso. Após a internalização da molécula, esta é separada em duas cadeias polipeptídicas pela enzima protease presente no terminal nervoso motor. A clivagem da toxina botulínica determina o passo decisivo para sua ativação, visto que, em uma cadeia única equivalente a 150.000 Daltons enquanto, a Toxina Botulínica apresenta menor atividade farmacológica, após sua clivagem, obtém-se dois fragmentos polipeptídicos: uma cadeia pesada com 100.000 Daltons e uma cadeia leve com 50.000 Daltons.

A quantidade de clivagem sofre variação de acordo a cada sorotipo: sorotipo A comumente é o que possui maior porcentagem de clivagem, oscilando entre 90 a 95%, o sorotipo B apresenta-se clivagem de 70%. Após o evento de clivagem a cadeia leve é translocada através da membrana da vesícula endocítica para dentro do citosol ligando-se com alta especificidade ao complexo proteico *Soluble NSF Attachment protein Receptors* (SNARE). O alvo proteico varia conforme o sorotipo da toxina botulínica. Atuando sob a forma de enzimas, as cadeias leves de cada um dos sete sorotipos clivam uma ligação peptídica diferente em um ou mais pontos das proteínas SNARE, de maneira tal que nenhum dos sorotipos atua no mesmo local, o que faz com que suas características de ação e suas potências variem, embora, sabe-se que todos os sorotipos apresentem o mesmo efeito final: inibição da liberação de acetilcolina na terminação nervosa (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Depois de injetada, a toxina botulínica é transportada para a junção neuromuscular, daí então, internaliza-se nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. No citosol, a cadeia leve cliva as SNARE (Receptor de Proteínas Solúveis de Associação ao NSF) e as proteínas de membrana plasmáticas, SNAP-25 e sintaxina, que compreendem o complexo SNARE. As moléculas SNARE são centrais para o mecanismo que medeia a fusão de vesículas sinápticas com a membrana plasmática pré-sináptica, causando a liberação de um neurotransmissor, a acetilcolina nas terminações nervosas pré-sinápticas. Entretanto, se houver inibição do complexo SNARE, resultará na paralisia flácida. A recuperação ocorre quando surgem novos terminais nervosos, restabelecendo assim outros contatos sinápticos (GOORIAH; AHMED, 2015).

Sposito (2009) diz que a utilização da toxina botulínica em patologias acompanhadas de distúrbios do movimento mostrou que existem benefícios em outros aspectos clínicos, como o alívio das condições dolorosas concomitantes. A partir da observação dos efeitos adversos e a distância dos pontos de injeção, pode-se concluir com raciocínio clínico a possibilidade do seu uso em outras situações, como exemplo as alterações de glândulas e músculos lisos, o que forçou a ampliação dos estudos a respeito dos mecanismos de ação possivelmente envolvidos.

A exotoxina quando injetada no músculo estriado dá início ao seu efeito de parestesia em média entre o 2º e o 5º dia após a aplicação, o mesmo perdura por um

período médio de 2 a 3 meses, até que, de maneira gradual ocorre uma recuperação muscular. O efeito tende a durar o tempo em que o organismo de cada indivíduo leva para formar anticorpos antitoxina botulínica. A duração da ação da toxina, bem como a extensão do efeito máximo terapêutico tendem a diminuir, ocorrendo assim uma falha parcial, porém, antes que haja a falha total no tratamento (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005).

É referível que no músculo, as quantidades de substância marcada, reduz-se em metade, em um período médio de 10 horas. Nas primeiras 24 horas após injeção, 60% da substância é excretada pela urina. A Toxina Botulínica metaboliza-se por meio da enzima protease e os seus componentes moleculares transformam-se através dos circuitos metabólicos normais. A distribuição em nível sistêmico das doses terapêuticas de toxina botulínica é muito pequena (SILVA, 2011).

A duração do efeito desejado tende a variar de acordo as particularidades do organismo de cada paciente. Mesmo os que compartilham da mesma afecção patológica e entre pacientes que sofrem de diferentes condições patológicas. Quando o mesmo paciente é tratado com os mesmos parâmetros e não desenvolveu anticorpos, os efeitos tendem a ser estáveis (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005).

Ainda de acordo aos autores acima, é importante salientar que a correlação entre a dose e a duração da resposta terapêutica existe, e esta correlação é mais aumentada quando baixas doses da toxina são utilizadas, ou seja, entende-se que a utilização de superdoses da toxina acarretará em uma saturação de seu efeito em um período médio de 3 meses em músculos esqueléticos. O botox é contra-indicado na presença de infecção no local de injeção proposto e em indivíduos com hipersensibilidade conhecida para qualquer ingrediente na formulação.

A toxina botulínica passou a ser designada para diferentes condições clínicas onde havia o envolvimento do SNA com hiperatividade de musculatura lisa a exemplo de: acalasia de esôfago, disfunção do esfíncter de Oddi, disfunção do esfíncter anal, anismo, fissura anal, dissinergia do esfíncter urinário e hiperatividade detrusora entre outras. Além de tudo, o efeito colateral observado sobre glândulas sudoríparas, salivares e lacrimais propiciou o raciocínio clínico para a utilização desta em situações de hipersecreção como hiperidrose e sialorreia (SPOSITO, 2009).

Contudo, a autoria acima ainda salienta que, a utilização clínica da toxina botulínica requer do profissional de saúde o conhecimento da doença, da anatomia, da fisiologia, da farmacologia e da farmacocinética que envolve a aplicação da mesma. É sabido que o uso adequado desta substância, viabiliza o alívio dos sintomas de diferentes pacientes e em diferentes indicações clínicas por vários meses.

A Toxina Botulínica tipo A é comercializada, normalmente em duas marcas distintas: Dysport® e BOTOX®. Dysport®, é comercializado majoritariamente na União Europeia e no continente Asiático, já o BOTOX® é comercializado mundialmente, tornando-se o mais utilizado. Ambos são compostos por um pó líofilo injetável e estéril, ou seja, exigem uma preparação vide bula. Já a toxina botulínica tipo B MYOBLOC®, é comercializada sob a forma de uma solução aquosa (SILVA, 2011).

2.3 SALIVAÇÃO

Junqueira e Carneiro (2013) diz que “são glândulas que produzem saliva, fluido que possui funções digestivas, lubrificantes e protetoras. Além das glândulas pequenas dispersas pela cavidade oral existem três pares de glândulas salivares maiores”, estas são: glândula submandibular, parótida e sublingual, responsáveis pela maior excreção de saliva na cavidade bucal. A glândula parótida produz saliva em maior escala em relação as outras, aproximadamente 65%, em seguida, a glândula submandibular com produção aproximada de 20%, e as sublinguais 8%, as glândulas menores espalhadas pelo vestíbulo, palato e língua, juntas produzem cerca de 10% de saliva (ALVES; SEVERI, 2016; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013)

Barcelos e Andrade (2005) afirmam que “cada glândula salivar é formada por elementos parenquimatosos revestidos e sustentados por tecido conjuntivo”. As glândulas salivares têm um relevante papel na manutenção da saúde bucal, a saliva auxilia no processo de digestão dos alimentos, protege a mucosa oral, facilita a remineralização dos tecidos dentais, além de umedecer e “diluir” o bolo alimentar viabilizando a deglutição. O fluido salivar tem também, importante papel na percepção gustativa dos alimentos, visto que a solubilização dos alimentos na boca estimula os botões gustativos; regula a temperatura dos alimentos, resfriando-os ou aquecendo-os respeitando a temperatura corporal (COTA, 2014).

A composição da saliva se dá por um fluido viscoso secretado por glândulas salivares e um sistema complexo de ductos que desembocam no interior da cavidade bucal, a mesma possui um pH neutro, que varia entre 6 e 7. O fluxo determina sua composição, ou seja, natureza da estimulação. A composição salivar varia de acordo com o fluxo e natureza da estimulação (ALVES; SEVERI, 2016).

Respeitando as impressões dos autores supracitados, a saliva propicia a lubrificação por meio da ação de mucinas, a “autolimpeza” da cavidade oral e remineralização dental. Possui função digestiva através da enzima amilase salivar, além de balanço hídrico, excreta toxinas, tem ação antimicrobiana através das proteínas e enzimas, além de neutralizar ácidos bucais por meio dos sistemas de ação tamponante, devido ao seu pH alcalino, que age protegendo a mucosa contra produtos ácidos, e ainda tem importância na fonação, que torna-se facilitada pelo umedecimento oral.

Em relação a sua bioquímica, a saliva é composta basicamente por substâncias inorgânicas, a exemplo: Ca^{+2} , Mg^{+2} , Na^{+} , K^{+} , H^{+} , Cl , HCO_3^{-} , $\text{H}_3\text{PO}_4^{-}$, HPO_4^{-} e F , estes íons conferem a saliva a possibilidade para a manutenção do equilíbrio osmótico além de capacidade tampão e de remineralização. Em sua porção orgânica, a saliva possui ampla variedade de proteínas que tem participação em inúmeras funções, destaca-se a proteção dos tecidos orais. Sendo assim, encontra-se presentes na saliva as proteínas: mucinas, 5 a 20%; imunoglobulinas, em torno de 5 a 15% da defesa contra corpos estranhos; glicoproteínas ricas em prolina, estas produzidas na glândula parótida tendo percentagem de 1 a 15%; cistatinas, responsáveis pela formação de 10% do conteúdo proteico; histatinas, cerca de 5%; Extra Parotid Glicoproteins, lactoferrinas com percentagens de 1 à 2% e por fim as lactoperoxidases, catelicidinas e defensinas (CABRAL, 2012).

Segundo refere o autor anteriormente citado “a capacidade tampão da saliva geralmente aumenta com o fluxo salivar, tendo maior intensidade durante o fluxo salivar estimulado”. Há três relevantes sistemas tampão na saliva humana, estes são descritos basicamente por bicarbonato, fosfato e o mediado por proteínas. Sabe-se que o bicarbonato desempenha um papel de relevância na regulação do pH da saliva. Com isso, o sistema de ação tamponante ácido carbônico/bicarbonato age neutralizando de forma rápida os ácidos responsáveis pela diminuição do pH salivar.

Traz ainda que, os fosfatos da saliva também exercem participação no controle do pH da mesma, se o pH se encontra superior a 6, a saliva geralmente

está supersaturada de íons fosfatos. Contudo, se o pH inclina-se para valores inferiores a 5.5, os cristais compostos de hidroxiapatita se dissolvem e libertam os fosfatos, com o objetivo de restaurar o equilíbrio do pH salivar. Por último o sistema de ação tampão composto por proteínas em geral, de maneira especial as ricas em histidina e alguns produtos alcalinos do metabolismo bacteriano aminoácidos e peptídeos, proteínas participam na regulação do pH salivar. De acordo com Alves e Severi (2016) “a capacidade tamponante da saliva é um importante fator de resistência à cárie dental, pois age neutralizando os ácidos bucais”.

A secreção da saliva ocorre em dois estágios: os ácinos e os ductos salivares. A produção da saliva chamada primária contém ptialina ou mucina em meio a uma solução de íons. À medida que a secreção primária proveniente dos ácinos flui por dentro dos ductos, ocorrem dois importantes processos de transporte ativo que transformam a composição iônica salivar, tornando a secreção salivar secundária proveniente dos ductos em hipotônica (COTA, 2014).

A saliva em sua forma natural constitui um dos reservatórios de cálcio mais importantes para a remineralização dentária e possui influência na biodisponibilidade de fluoretos. Os fluoretos presentes na saliva têm relação direta com o seu consumo via dieta e nos produtos de higiene bucal como os dentifrícios e os enxaguantes bucais, ou seja, na cariogênese, a saliva supersaturada com fosfato e cálcio confere manutenção da integridade mineral das unidades dentárias, sendo um relevante obstáculo para a desmineralização dentária, assim, contribuindo para o processo de remineralização que sofre estimulação pela ação do flúor (CABRAL, 2012).

As glândulas salivares possuem em sua composição, duas proteínas de papel importante: Mucina (N-acetil-glicosamina) e as proteínas ricas em prolina (PRPs). As mucinas são secretadas pelas glândulas salivares submandibular e lingual e por glândulas salivares menores. As mucinas possuem a função de lubrificação do bolo alimentar concomitante a proteção da mucosa bucal e dentes, além de facilitar a deglutição, pode estar envolvida com proteção antiviral, os oligossacarídeos nela presentes assumem a função de receptores de adesinas bacterianas, além de conter 25 à 30% das proteínas da saliva em relação ao seu total (BARCELLOS; ANDRADE, 2005).

Por sua vez as proteínas ricas em prolina (PRPs) são secretadas pelas glândulas salivares parótida e submandibular, tem afinidade acentuada com a hidroxiapatita, tem função lubrificante, inibe o crescimento cristalino de fosfato de

cálcio, previne a cristalização dentre das glândulas salivares e ainda atua como agente anticálcio, inibindo a formação dos mesmos sobre a superfície dos dentes (BARCELLOS; ANDRADE, 2005).

Para medir o nível de salivação e constatar padrões de anormalidade, a literatura descreve a sialometria como método de avaliação. O mesmo consiste em mensurar aspectos iminentes a saliva, tais como: fluxo, quantidade, viscosidade, coloração etc. Muitos métodos têm sido propostos para avaliação do fluxo salivar. A amostra selecionada pode ser obtida para avaliar o fluxo de saliva com e sem estímulo mecânico ou gustativo, além de a técnica escolhida poder coletar a saliva total ou de uma glândula em específico. É importante salientar que em indivíduos com salivação normal, é expelido 1mL de saliva por minuto (FALCÃO et al., 2013; PAIM et al., 2018).

Dentre os métodos propostos, cita-se a coleta salivar por meio de chumaços de algodão pesados em balanças de precisão previamente a coleta, o algodão é depositado no assoalho bucal do paciente e permanecem de 2 a 5 minutos e são pesados novamente, sendo a diferença do peso pré e pós exame o fluxo salivar propriamente dito (KORN et al., 2016).

Outro que se difere do supracitado, conservando, porém, a mesma importância, consiste na coleta da saliva através do ato de expelir a mesma em um tubo coletor, após mascar sialogogos por cinco minutos sem engolir a saliva, feito este procedimento, destila-se 3 gotas de dimeticona a cada 4 mL de saliva, fármaco responsável pela rápida precipitação da espuma, viabilizando de maneira mais rápida a mensuração da quantidade de saliva exata produzida pelo paciente submetido ao exame (PAIM et al., 2018).

2.4 SIALORREIA

A sialorreia é um problema que leva o paciente a comorbidades clínicas, funcionais e sequelas físicas, além de ter um impacto negativo na qualidade de vida. A presença da sialorreia traz ao paciente o excesso de saliva onde a mesma transcende a cavidade bucal, é uma condição comum em bebês e crianças de até 4 anos de idade, todavia, com a chegada da maturidade muscular, após os 36 meses, o bebê passa a ter posse da continência salivar, por tanto, o prolongamento deste quadro para além de 4 anos é considerado patológico. A sialorreia é uma patologia

que pode ser observada também em casos de pacientes com problemas neurológicos a exemplo da paralisia cerebral ou o acidente vascular cerebral (AVC), pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Parkinson (DP) hipersecreção salivar, alteração da anatomia bucal (CORSO et al., 2011; SPOSITO; TEIXEIRA, 2013).

Inúmeros quadros clínicos levam a propensão para sialorreia, pacientes com afecções patológicas motoras tendem a terem dificuldades como vedamento labial deficiente, diminuição dos movimentos da língua e redução da sensibilidade oral, à má oclusão e falta de coordenação da musculatura orofacial, muito presente em idosos, também levam a um quadro de sialorreia. Do ponto de vista clínico, pode-se classificar a sialorreia em anterior e posterior, ambas podem ocorrer isoladamente ou simultaneamente. Sialorreia anterior é a perda não intencional de saliva a partir da boca. Sialorreia posterior é o deslizamento de saliva a partir da língua para a faringe (CORSO et al., 2011; DIAS, 2016).

A presença da sialorreia, traz ao paciente uma série de consequências físicas e psicossociais. Pacientes submetidos a esta condição costumam apresentar, dermatite facial, aumento de infecções, rachaduras e irritações periorais e orais devido a deposição de saliva nos ângulos labiais, troca de roupas excessivas, e ainda, nos casos de pacientes com problemas neuropsicomotores, ocorre a presença de odor fétido e dificuldades de higienização, sendo que em pacientes pediátricos pode-se ocorrer danos aos materiais escolares e outros dispositivos utilizados pela criança, isolamento social por vergonha e/ou medo da reação de outros em relação a sua condição, alteração na mastigação, interferência no paladar e na fala, riscos de aspiração e perda de fluidos e eletrólitos, gerando um grande impacto na vida dos pacientes e seus cuidadores (SPOSITO; TEIXEIRA, 2013; CORSO et al., 2011).

Nos casos das doenças que afetam a independência dos pacientes por meio do ataque as células do sistema nervoso central, a sialorreia é um sintoma comum, como é o caso da paralisia cerebral, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, doenças do neurônio motor e outras. A prevalência é que, em média 56% destes pacientes desenvolvem esta condição (NICARETTA; ROSSO; MATTOS, 2011).

Em casos da presença de sialorreia crônica em pacientes com afecções neurológicas, a sialorreia anterior, onde ocorre o extravasamento de saliva para

além do lábio, paciente e cuidador sofrem por diversos aspectos, pois devem conviver com a não aceitação social devido ao ato de babar constantemente, o que dificulta sua integração na escola e nos relacionamentos diários. O isolamento social afetará a sua autoestima dificultando ainda mais sua capacidade de cognição e capacidade de desenvolvimento intelectual, nos casos de crianças com quadros de sialorreia gravemente avançados, pode existir ainda, a presença de odor fétido e desagradável, o que, em diversos casos levará as mesmas a rejeição de seus pares e até mesmo de seus cuidadores, além de danos frequentes aos materiais escolares e troca excessiva de roupas e babadores durante todo o dia (DIAS; FERNANDES; MAIA FILHO, 2016).

Devido à presença constante de saliva na região perioral estes pacientes tendem a desenvolver infecções nessas regiões, como dermatites faciais de contato. Descreve-se ainda dificuldades na fonação, mastigação e deglutição atípica. A sialorreia posterior levará o paciente a deglutir a saliva através de um deslizamento da mesma através da língua onde acumula-se no istmo das fauces podendo levar o paciente a aspiração pulmonar repetida, leva à tosse crônica, distúrbios respiratórios do sono, comprometimento da depuração das secreções das vias aéreas, colonização do trato respiratório por bactérias patogênicas e alto risco de lesão parenquimatosa pulmonar progressiva, processo que pode ser letal à vida (ERASMUS *et al.*, 2012).

Dias, Fernandes e Maia Filho (2017) em seu estudo voltado ao tratamento da baba em pacientes pediátricos com paralisia cerebral que fazem uso do sulfato de atropina, revela que as terapêuticas mais propostas na literatura incluem o manejo cirúrgico que consiste na remoção de glândulas salivares, ligamento e deslocamento de ductos, uso de medicação anticolinérgica como o glicopirrolato, benztropina e a escopolamina, são os mais utilizados, estes medicamentos agem induzindo uma redução significativa no fluxo salivar. A eficácia destas drogas possui confirmação em diversos estudos científicos. Contudo, estas drogas conduzem os pacientes a efeitos colaterais marcantes como vômitos, diarreia, irritabilidade acentuada, alterações oscilatórias do humor e insônia.

Em concordância com o autor anteriormente citado, o sulfato de atropina tem seu mecanismo de ação baseado no bloqueio dos receptores muscarínicos nas glândulas salivares, tendo como resultado a baixa produção de saliva, a droga nunca recebeu ampla aceitação no tratamento da sialorreia crônica. A forma de

administração e o fácil acesso das drogas anticolinérgicas, com certeza é sua principal vantagem, já que, a utilização oral, transdérmica ou sublingual não necessita de aparato clínico médico e de enfermagem ou uso de equipamentos específicos, sedação ou anestesia para serem aplicados, porém, seu efeito é absolutamente transitório além de requerer três doses diárias para manutencional o seu efeito.

2.5 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO PARA SIALORREIA

Para fins de controle da sialorreia alguns objetivos são desejáveis, dentre eles: reduzir os impactos sociais, afetivos e de saúde provocados pela doença; reduzir os riscos de aspiração e sufocamento, bem como, obter uma melhor qualidade de vida. Dentre as opções terapêuticas pode-se citar: uso de drogas de efeito anticolinérgico, radioterapia, cirurgia, medicamentos anti-refluxo, tratamento ortodôntico utilizado concomitantemente a outras modalidades de tratamentos, mudanças nos hábitos comportamentais e aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares (DIAS, 2016; SPOSITO; TEIXEIRA, 2013).

O tratamento farmacológico consiste em administração oral, sublingual ou transdérmica de medicamentos eletivos em relação a sialorreia. Estudos comprovam a eficácia do uso de: glicopirrolato, escopolamina, benzotropina, triexifenidil e sulfato de atropina. Já o tratamento cirúrgico se dá através da realização de cirurgias eletivas para realocação das glândulas parótidas e remoção das glândulas submandibulares (DIAS, 2016).

Sendo assim, visto as propostas de tratamento supracitadas, de acordo com Sposito e Teixeira (2013) “Os medicamentos anticolinérgicos têm ação sistêmica, exemplos como escopolamina e glicopirrolato, mostram-se eficazes, mas limitados por apresentarem efeitos colaterais e ter um grande número de contraindicações”, muitos destes medicamentos desencadeiam retenção urinária, perda da acomodação visual, cefaleia, olho seco e mais. Outros manejos terapêuticos como a radioterapia, também são eficazes e tem indicação para pacientes idosos que não poderão suportar a terapêutica medicamentosa e que, por algum evento não sejam candidatos a cirurgia. Contudo, as indicações cirúrgicas, incluso a excisão de glândulas salivares e ligadura de ductos, são reservados para casos mais graves e intratáveis (MANRIQUE, 2005; SPOSITO; TEIXEIRA, 2013).

Já a toxina botulínica possui inúmeras indicações terapêuticas, porém, a proposta para uso da mesma no controle da sialorreia é recente. Esta neurotoxina, tem posse da função de reduzir a produção salivar por meio da inibição da liberação do neurotransmissor acetilcolina nas camadas pré-sinápticas das glândulas salivares (SPOSITO; TEIXEIRA, 2013).

Manrique (2005) afirma que “O primeiro relato de redução da saliva com a utilização da toxina botulínica foi em gatos por Dickson e Shevry em 1923” o uso dessa substância em glândulas salivares, apesar de possuir ressalvas por ter durabilidade de ação limitada e em alguns casos requerer reaplicação, ainda assim, deve ser considerado, pois, trata-se de um procedimento minimamente invasivo, livre de efeitos colaterais sistêmicos e praticamente nulo em reações colaterais a nível local (MANRIQUE, 2005)

Para o controle da sialorreia a toxina botulínica é injetada em sítios de injeção em região de glândulas parótidas e submandibulares, devido a sua demanda salivar ser mais abrangente. O nervo facial, envolvido na mímica facial encontra-se próximo à glândula parótida, por isso, é de suma importância ter cuidado ao injetar a toxina (LAKRAJ; MOGHIMI; JABBARI, 2013).

Crianças, desde que sejam colaborativas, e adultos podem ser submetidos a anestesia local. As injeções nos sítios, para que sejam aplicadas de maneira ideal, devem ser guiadas com o auxílio de ultrassonografia (DIAS, 2016).

Estudos demonstram que há uma redução no quadro da sialorreia, a partir da segunda semana após a aplicação da toxina botulínica localmente, podendo ocorrer um pico de redução salivar no intervalo entre a quarta e a oitava semana após as injeções de toxina nas glândulas salivares (CEPEDA; TAPIA, 2016).

A literatura afirma que, a utilização de toxina botulinica injetada nas glândulas salivares, não causa nenhuma afecção e/ou alteração na histologia das mesmas, podendo ocorrer apenas infiltração linfocitária, que demonstra como resultado uma retração homogênea da glândula sem atrofia. Deste modo, faz-se necessário, disseminar o conhecimento de que o uso da ultrassonografia como guia de aplicação, faz com que a injeção de toxina botulínica nas glândulas salivares seja mais segura e precisa, de forma enfática em pacientes pediátricos. Representando ainda um método não invasivo para avaliar as mudanças no volume das glândulas ao longo do tempo (MATSUOKA *et al.*, 2016).

3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo aqui referido se dá por uma revisão da literatura integrativa. Optou-se pela realização da revisão de literatura devido a sua possibilidade de levantamento de dados a respeito do que é mais atual em relação ao tema abordado, pois devido a sua ampla abordagem metodológica referente às revisões; permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais. Assim possibilita uma compreensão completa do fenômeno estudado o que favorece uma compilação atual das informações em apenas um corpo textual, a mesma é constituída por produções científicas de estudos teóricos e empíricos obtidos através das bases de dados eletrônicas, o que permite incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A revisão integrativa inclui uma análise de pesquisas que fornecem suporte para a tomada de decisão e para a melhoria da prática clínica. Possibilita uma síntese do conhecimento de determinado assunto e apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. Este método de pesquisa permite a síntese de diversos estudos publicados e viabiliza conclusões gerais a respeito de uma área de estudo em particular (MENDES, *et al.*, 2008).

Sendo assim é possível obter uma ampla amostra, em conjunto com a multiplicidade de propostas, gerando um panorama palpável e compreensível, teorias, conceitos complexos ou problemas de saúde de extrema relevância para a da saúde (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

3.2 LOCAIS DE BUSCAS E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Para obtenção dos dados aqui presentes, foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Springer. Os dados coletados possuem recorte temporal a partir do

período de 2014 a 2018. Tal medida foi tomada com o objetivo de obter informações contemporâneas, obtendo-se desta maneira uma revisão com dados de pesquisas atuais.

A seleção dos artigos científicos que constituem esta revisão, tem como critérios de inclusão: artigos, monografias e teses publicados entre os anos 2014 a 2018, que abordam em seu conteúdo o objeto deste estudo, com conteúdos disponíveis na íntegra, com textos em português e/ou inglês e com resumos acessíveis, obedecendo o recorte temporal referente a 5 anos (2014-2018). Descritores utilizados em português: sialorreia, salivação, toxina botulínica tipo A. Descritores utilizados em inglês: sialorrhea, salivation, botulinum toxins, type A.

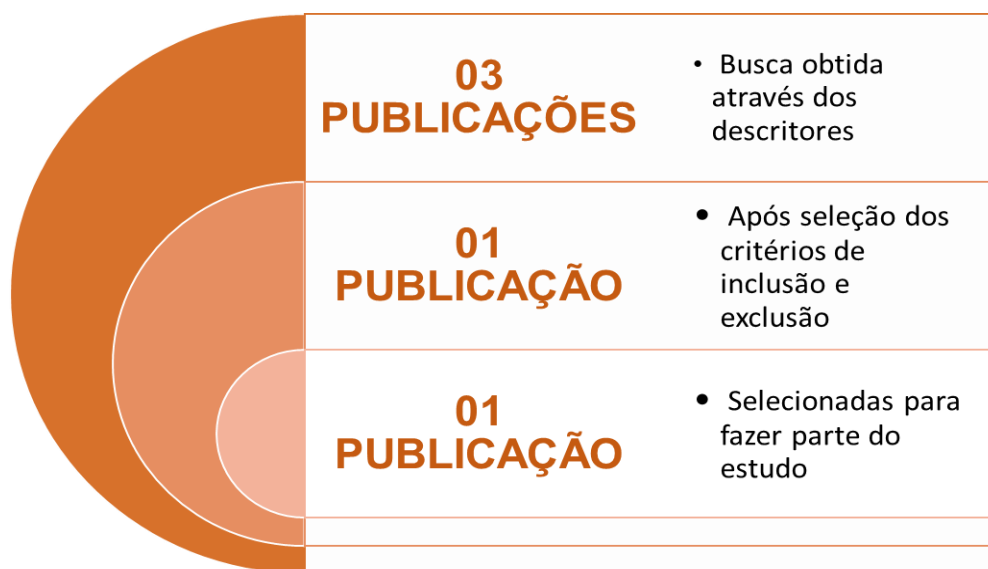
Vale ressaltar que neste estudo foram excluídos os artigos que não contemplam seres humanos e que não abordem o tema questionado. Artigos encontrados em outros idiomas que não fosse o inglês ou português, que estivessem disponíveis na íntegra e artigos referentes a grupos de organizações, também não fizeram parte dos selecionados.

3.3 COLETA DOS DADOS

A seleção dos artigos nos periódicos online já mencionados, transcorreu no mês de abril de 2019 através dos descritores salivação, sialorreia e toxina botulínica tipo A, nas bases de dados já mencionadas. Na plataforma SCIELLO foram obtidas **03 publicações**, após incluir os critérios de seleção nas buscas foi possível obter **01 publicação**, onde a mesma foi selecionada para compor o presente estudo. Em seguida, este mesmo procedimento foi realizado nas plataformas de dados LILACS e MEDLINE. Na plataforma LILACS obteve-se **11 publicações**, permaneceram **05 publicações** após inclusão dos critérios de seleção nas buscas e apenas **01 publicação** foi selecionada, já na plataforma MEDLINE, **588 publicações** foram obtidas, **141** permaneceram após inclusão dos critérios de seleção nas buscas e apenas **19 publicações** foram incluídas neste estudo. Vale ressaltar que todas as publicações aqui presentes passaram por uma leitura superficial antes de ser incluída nesta pesquisa, desta maneira foi obtido o montante de 21 publicações com conteúdos pertinentes a este estudo e que foram incluídas na mesma. As figuras 1,

2 e 3 exemplifica através de um esquema ilustrativo as etapas da pesquisa bibliográfica aqui descrita, e a figura 04 exemplifica o resultado final.

Figura 1: Representação através de fluxograma da pesquisa bibliográfica na plataforma de dados SCIELLO.



Fonte: dados da pesquisa 2019

Figura 2: Representação através de fluxograma da pesquisa bibliográfica na plataforma de dados LILACS.



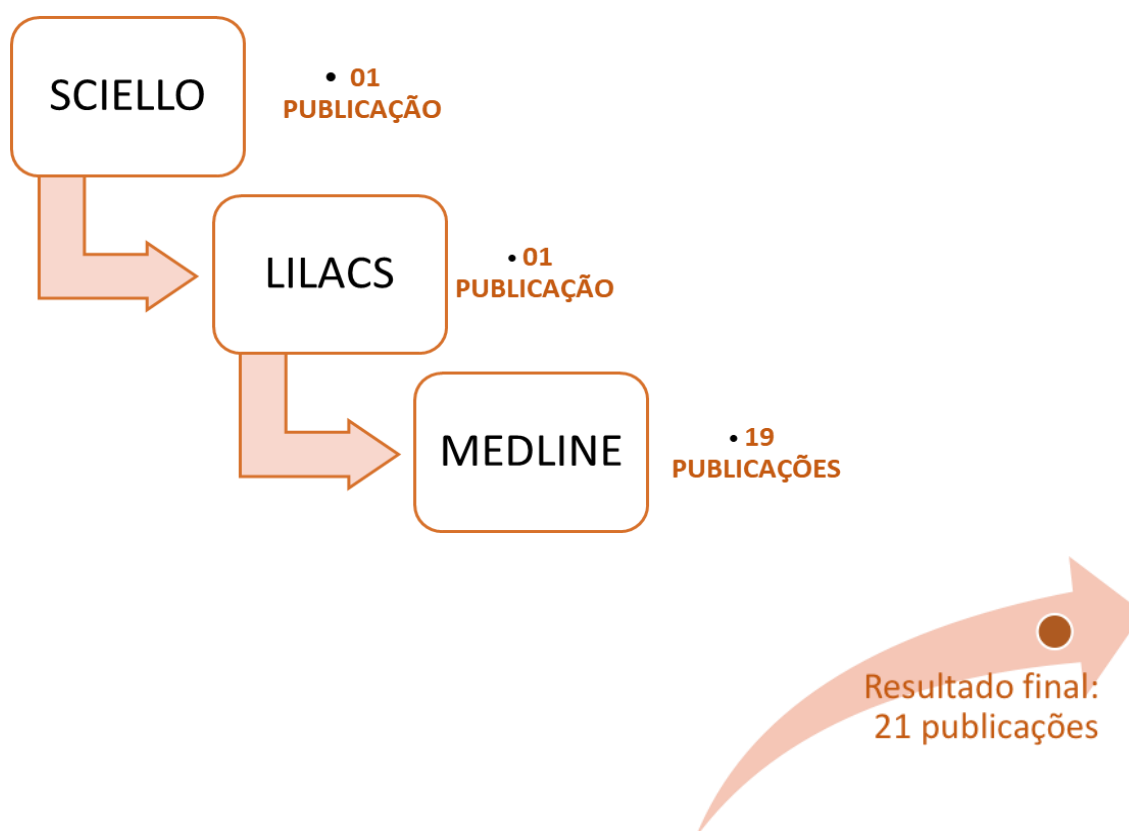
Fonte: dados da pesquisa 2019

Figura 3: Representação através de fluxograma da pesquisa bibliográfica na plataforma de dados MEDLINE.



Fonte: dados da pesquisa 2019

Figura 4 e 5: Representação através de fluxograma do resultado final da pesquisa bibliográfica nas plataformas de dados.



Fonte: dados da pesquisa, 2019

Uma leitura flutuante de todo o material permitiu a obtenção de um panorama do conjunto de informações e sua associação com o objeto pesquisado, uma extensa leitura dos artigos selecionados foi feita a fim de obter os melhores dados de cada um. Os documentos selecionados tiveram seus dados transcritos e organizados em um quadro considerando os respectivos aspectos: número do documento, autoria, ano, título, objetivo e plataforma de dados na qual o documento foi encontrado.

Quadro 01 - Características gerais dos documentos selecionados para o estudo nas bibliotecas SCIELLO, LILACS E MEDLINE, no período de 2014 a 2018.

Número do artigo	Autor(es)	Ano	Título	Objetivo do artigo	Periódico (Fonte)
1					
2					
3					
4...					

Após a organização dos dados, foi realizada uma leitura analítica de cada documento o que possibilitou a seleção e identificação dos conteúdos pertinentes ao presente trabalho, buscando-se semelhanças, dados complementares e controvérsias entre os autores a respeito de cada temática.

Desta maneira foi possível identificar núcleos de sentido a partir dos conteúdos manifestos e latentes, com o objetivo de emergir categorias e subcategorias.

Quadro 02: Categorias e subcategorias que emergiram dos conteúdos manifestos e latentes presentes nos títulos selecionados na BVS e na SCIELO, no período de 2011 a 2016

CATEGORIAS	SUBCATEGORIAS
Particularidades na aplicação de toxina botulínica tipo A em glândulas salivares	Efeitos Adversos ao uso da toxina botulínica tipo A
	Uso do ultrassom como guia de aplicação.

Vantagens e desvantagens do uso da toxina botulínica tipo A em relação aos tratamentos diversos	Protocolo cirúrgico e uso de medicamentos anticolinérgicos
---	--

Após a organização e ordenação dos dados coletados, foram feitas leituras minuciosas, mais aprofundadas e de cunho interpretativo em todo o conteúdo de cada documento, visando viabilizar e compreender as relações entre as afirmações do autor com o problema para o qual se buscava respostas, tendo isso como uma etapa final a metodologia desta revisão integrativa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após obter o total de artigos descritos nesta revisão, foi possível analisar cada uma das publicações, buscando avaliar o conteúdo de seus documentos de maneira mais profunda. Ao final, pôde-se contar com as informações de 21 artigos e as particularidades de seus conteúdos está representada na Tabela 01 (Apêndice 1), onde as informações foram discriminadas da seguinte maneira: número do documento, autoria do mesmo, ano de publicação, título, seus objetivos e a base de dados a qual ele foi encontrado.

Com o objetivo de discriminar melhor os artigos, foi feito um levantamento em relação ao ano de publicação dos documentos, onde observou-se que a maioria dos documentos foram publicados nos anos 2015 e 2017, respectivamente, seguido dos anos 2014 e 2016. O percentual aproximado está descrito no quadro 03, a seguir.

Quadro 03: Descrição dos artigos quanto ao ano de publicação e percentual do mesmo.

Ano de publicação	Número de artigos	Percentagem (%)
2017	06	28,5
2016	05	23,8
2015	07	33,3
2014	03	14,2

Fonte: dados da pesquisa, 2019

4.1 PARTICULARIDADES E EFEITOS ADVERSOS DA APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

Pôde-se observar que existem algumas particularidades na aplicação da toxina botulínica, seja em sua aplicação na glândula propriamente dita, como em sua dosagem ideal, bem como procedimentos de guia para melhor acomodação da substância no local adequado. O conhecimento acerca de uma aplicação segura e precisa, podem evitar reações adversas no local da aplicação, porém, a toxina botulínica em si possui baixa frequência de reações. A tabela 02 traz um levantamento das publicações que abordam esses seguimentos em seu conteúdo.

Quadro 04: Descrição dos artigos que abordam particularidades e efeitos adversos ao uso da toxina botulínica.

PARTICULARIDADES E EFEITOS ADVERSOS DA APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA	
Particularidades	05, 08, 10, 13
Efeitos adversos	06, 07

Fonte: dados da pesquisa, 2019

O autor 05 – González *et al.* (2017) – buscou em seu estudo, avaliar a eficácia e também a segurança da aplicação da toxina botulínica tipo A tanto na glândula submandibular quanto na glândula parótida em pacientes com paralisia cerebral. Obteve-se dois grupos A e B, o grupo A recebeu injeções de 100 Unidades de medida internacional (UI) de toxina botulínica nas glândulas submandibular e parótidas e somente em glândulas parótidas, enquanto o grupo B serviu de base para controle. Observou-se que 45% do grupo A obtiveram redução de 50% no quociente salivar, contra 0,0% do grupo B. 90% dos pacientes do grupo A alcançaram 30% de redução do quociente salivar. Demonstrando que não há diferença significativa entre a aplicação da substância em glândulas submandibular e parótida e somente em glândula parótida.

Mahadevan *et al.* (2016) – autor 08 – realizou também um estudo onde foram feitas injeções de toxina botulínica apenas na glândula submandibular, o grupo selecionado fazer parte do estudo foram pacientes com paralisia cerebral. O procedimento de injeção foi realizado com auxílio de ultrassonografia e sob anestesia geral. Foi injetada a substância no centro da glândula, numa quantidade correspondente a 100UI. Todos os pacientes receberam injeções bilaterais. Neste estudo pôde-se observar que, 60,04% dos casos obtiveram melhora, 20,08% obtiveram melhora breve e 18,8% não obtiveram melhora. A injeção da substância parece funcionar independentemente do grau de disfunção neurológica do paciente.

Uma importância particular na aplicação da toxina botulínica em glândulas salivares é a utilização da dose ideal, a autoria 13 – Mazlan *et al.* (2015) realizou um ensaio clínico randomizado, duplo cego para investigar a dose mais eficaz para o tratamento da sialorreia em pacientes com problemas neurológicos. As doses escolhidas no estudo foram conservadoras e guiadas tanto pela literatura quanto pela experiência clínica dos autores em relação ao manejo da sialorreia. Os

resultados mostraram que uma dose total de 200UI de toxina botulínica injetado nas glândulas submandibulares e parotídeas bilaterais foi o mais efetivo na redução da produção de saliva. Embora outras doses também utilizadas 50UI, 100UI e 200UI respectivamente, tenham sido eficazes após as duas primeiras semanas de injeção. As diferenças surgiram com redução persistente da sialorreia em grupos de 100UI e 200UI por 24 semanas, sugerindo maior eficácia com doses mais elevadas.

Crianças com distúrbios neurológicos geralmente possuem sialorreia e corriqueiramente aspiram a saliva, o que os leva a desenvolver pneumonias de aspiração recorrentes e conseqüentemente hospitalizações frequentes. A injeção de toxina botulínica é conhecida por reduzir a sialorreia. Neste contexto o autor 10 – Faria *et al.* (2015) – realizou uma revisão retrospectiva dos pacientes tratados com a toxina botulínica para o controle salivar em um hospital pediátrico. Cada paciente era seu próprio controle e 180 dias foi o período de tempo após a injeção, para então comparar a pré-injeção. Foi possível avaliar os seguintes desfechos: número de dias de internação, dias na unidade de terapia intensiva, dias de tratamento com antibiótico, radiografia de tórax e presença de infiltrados na radiografia de tórax.

O estudo em questão observou que 13 pacientes acumularam 539 dias de internação. Todas as crianças eram dependentes do tubo de gastrostomia. 54% eram dependentes de tubo de traqueostomia. O total de dias hospitalizados de todos os pacientes, diminuiu de 385 para 154, a média dos dias com intervenção de antibióticos diminuiu de 214 para 47 e o número de infiltrados confirmados através da radiografia de tórax diminuiu de 20 para 6 após a injeção. Houve significativa diminuição dos dias de internação, infiltrações na radiografia de tórax e uso de antibióticos após a injeção de toxina botulínica para o controle salivar.

Autoria 06 – Hulst *et al.* (2017) – desenvolveu um estudo de coorte que envolveu 209 crianças, 123 homens e 86 mulheres, com idade entre 4 e 27 anos, que receberam injeções submandibulares bilaterais de toxina botulínica tipo A para tratar a sialorreia. As Injeções intraglandulares foram realizadas por um especialista em reabilitação pediátrica da equipe sob orientação ultrassonográfica e anestesia geral. A toxina botulínica foi diluída em solução salina a 0,9%. Usando uma agulha de Spinocan, 1mL foi dividido em dois ou três locais em toda a glândula. A resposta clinicamente relevante ao tratamento foi definida como redução $\geq 50\%$ no quociente de baba dos pacientes participantes do estudo.

Os efeitos adversos se distribuíram entre dificuldades na alimentação, ingestão de saliva, bebidas, efeitos na articulação e outros problemas motores orais isolados. Esses efeitos foram registrados em 33% das crianças. Efeitos adversos graves parecem estar relacionados à ocorrência de múltiplos problemas em um indivíduo ao mesmo tempo.

Mosseri *et al.* (2016) – autor 07 – segue confirmando a baixa incidência de efeitos colaterais ao uso da toxina botulínica, o mesmo analisou um tamanho amostral de 31 glândulas, dessas 17 receberam 4 injeções de toxina botulínica tipo A antes da excisão da glândula submandibular, 14 casos submetem-se à excisão de glândula para tratar a baba sem injeções anteriores da substância. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os dois casos. A comparação histológica não revelou qualquer diferença no grau de inflamação, danos celulares, fibrose e apoptose. Os resultados variaram de 295 a 492 células. O número médio de células foi 410 de 640 células no grupo de controle e 377 de 638 no grupo de casos. O número médio de células acinares por área foi de 1,16 a 60,11 células/mm² na glândula salivar de doentes submetidos a 4 injeções de toxina botulínica tipo A versus 1,29 a 60,13 células/mm² no grupo de controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Ao que diz respeito a subcategoria uso do ultrassom como guia de aplicação, a literatura trás que o uso da ultrassonografia para guiar as injeções de toxina botulínica, constitui uma medida conservadora e que oferece maior segurança para a injeção da substância nas glândulas salivares. O uso da mesma possibilita uma maior precisão quanto a área que se deseja ser atingida, prevenindo que estruturas anatômicas adjacentes ao sítio de tratamento sejam acidentalmente atingidas. A tabela 03 exemplifica o uso da injeção de toxina botulínica guiada por ultrassom, neste estudo.

Quadro 05: Descrição dos autores que concordam e discordam do uso do ultrassom como guia de aplicação da toxina botulínica.

USO DO ULTRASSOM COMO GUIA DE APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA	
Autores que relatam o uso	01, 02, 06, 12, 13, 03
Autores que discordam do uso	18, 17

Fonte: dados da pesquisa, 2019

Barbero *et al.* (2015) – autoria 12 – fez um estudo com 38 pacientes, onde os mesmos tiveram as glândulas parótida e a glândula submandibular tratadas com toxina botulínica tipo A. As injeções da substância foram realizadas por um neurologista com o apoio de um radiologista intervencionista e especialista em procedimentos de ultra-som. O procedimento guiado por ultrassom proporcionou uma visualização simples, não invasiva e em tempo real do músculo e tecidos glandulares e suas estruturas circundantes.

Este autor afirma ainda que, o uso do ultra-som possibilitou que as glândulas fossem identificadas com maior precisão. A glândula submandibular foi identificada entre as fáceas anterior e posterior do músculo digástrico e foi acessado por uma lateral, com abordagem de acesso curto no diâmetro mais largo da glândula, permitindo dois sítios, superior e inferior. Onde foi feita a injeção por um único acesso. Após a identificação guiada por ultrassom da glândula parótida, dois sítios de acesso foram localizados no caminho entre o canal auditivo externo e o ângulo da mandíbula, um na parte craniana da glândula e um na parte caudal da glândula cada um com dois locais de injeção. Após a injeção, foi observada uma redução significativa das aspirações diárias de saliva.

Neste estudo, nenhum paciente exigiu tratamento médico e/ou cirúrgico para sialorreia, além da injeção de toxina botulínica tipo A durante o estudo que ocorreu em 3 etapas de aplicações divididas em intervalos de 3 meses. 22 dos 38 doentes que sofreram pneumonia aspirativa obtiveram uma redução significativa da mesma em 36,9%. Durante o acompanhamento, 30 pacientes (78,9%) não tinham mais admissões para pneumonia aspirativa após tratamento. As Injeções de Toxina botulínica tipo A guiadas por ultrassom foram similares associadas com significativo quadro de melhorias sustentadas na severidade e na frequência da baba. Corroborando com a autoria 02 – Cepeda *et al.* (2016) – que afirma em seu artigo que o uso da infiltração de toxina boulínica nas glândulas parótidas e submandibulares sob orientação ultrassonográfica é uma boa alternativa terapêutica para a redução da sialorreia.

Montgomery *et al.* (2014) – autoria 18 – por outro lado, segue discordando em alguns pontos. O referido autor, relata que avaliou uma série de casos retrospectivos de crianças que frequentam uma clínica de controle de saliva em um hospital pediátrico de referência. Foram identificadas 97 crianças, 61% delas eram do sexo masculino, faixa etária foi estabelecida entre 2 meses e 18 anos. A dose injetada

variou entre 0,52 unidades/kg e 21,28 unidades/kg. As aplicações foram realizadas com anestesia local em 75% das ocasiões e 25% sob anestesia geral. As respostas ao tratamento implementado foram classificadas como efetivas em 62% dos casos, parcialmente efetivas 8% e não efetivas em 29%. A duração da resposta foi uma média de 4 meses. Complicações foram observadas em apenas 10,9% dos casos.

Montgomery *et al.* (2014) – autoria 18 – concluiu em seu estudo que a toxina botulínica tipo A injetada sob anestesia local é um tratamento seguro e eficaz para crianças com sialorreia. Afirma que a orientação por ultrassonografia não é necessária, desde que os pontos anatômicos sejam usados para posicionamento.

Caravaca *et al.* (2014) – autoria 17 – concorda com a autoria 18. Realizou estudo semelhante, avaliou 53 pacientes com desordens parkinsonianas entre os anos 2007 e 2013, os mesmos receberam injeções de toxina botulínica em suas glândulas salivares sem orientação por ultra-som. Avaliou-se a dose média, latência, duração do efeito, resposta e efeitos adversos do tratamento. Ao concluir seu estudo, reitera que a toxina botulínica apresentou efeitos advsersos leves e de baixa frequência, assim sendo uma terapia segura e eficaz para o tratamento da sialorreia em distúrbios parkinsonianos e não há necessidade de orientação ultrassonográfica.

4.2 VANTAGENS E DESVANTAGENS DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EM RELAÇÃO AOS TRATAMENTOS DIVERSOS

Estudos demonstram a eficácia da toxina botulínica quando utilizada com a finalidade de tratar a sialorreia em pacientes portadores de diversas doenças de cunho neurológico. A substância é segura, podendo ser utilizada tanto em adultos quanto em crianças de até 4 anos.

O protocolo cirúrgico e o uso dos medicamentos anticolinérgicos apresentam-se como alternativas de tratamento um tanto quanto ultrapassadas em relação a atual tecnologia que a toxina botulínica oferece. Cirurgias para remoção das glândulas salivares são procedimentos radicais e irreversíveis, possuem prognóstico imprevisível, além de ter algumas contra indicações. O protocolo cirúrgico deve ser acionado somente quando todas as possibilidades de tratamento já foram esgotadas.

A literatura propõe também a utilização de medicações de efeito anticolinérgico (atropina, glicopirrolato e escopolamina). Estes medicamentos prometem controlar a sialorreia, visando promover uma melhor qualidade de vida, visto que a presença da mesma afeta os pacientes em diversos aspectos físicos e psicossociais. Por outro lado, estas medicações trazem consigo uma grande quantidade de efeitos adversos, os quais podem levar o paciente a se submeter ao uso de outras medicações para sanar os efeitos indesejáveis.

A pesquisa aqui descrita possui alguns autores que relatam sua experiência em relação a adoção do protocolo cirúrgico e medicamentoso. Os resultados a respeito disso estão expressos na tabela 04.

Quadro 06: Descrição dos autores que adotaram o protocolo cirúrgico e medicamentoso.

PROTOCOLO CIRÚRGICO E USO DE MEDICAÇÃO ANTICOLINÉRGICA	
Adoção do protocolo cirúrgico	19, 21
Adoção do uso de medicação anticolinérgica	01,13, 15, 16, 18 e 20

Fonte: dados da pesquisa 2019

Formeister *et al.* (2014) – autoria 19 – realizou uma revisão retrospectiva dos prontuários de 27 pacientes pediátricos com sialorreia crônica. Desses, 21 foram submetidos a injeções de toxina botulínica e 15 foram submetidos ao protocolo cirúrgico. Aspectos particulares de cada paciente foram revisados visando determinar a gravidade de cada caso, bem como a eficácia da redução da sialorreia, avaliada pela Teacher Drooling Scale (TDS).

Os autores concluíram que 42% dos pacientes que receberam injeções de toxina botulínica obtiveram uma redução na salivação, sendo que a média pré e pós injeções alcançou 4,3 e 3,9. 43% dos pacientes que foram submetidos as injeções de toxina botulínica necessitaram de novas injeções, a duração média de efeito foi de 3,9 meses, e 7 pacientes (33%) eventualmente necessitaram de cirurgia. Todas as crianças que se submeteram à cirurgia tiveram uma redução na salivação, com

média pré e pós-operatória de 4,5 e 2,2 respectivamente. Essa redução foi significativa pelo teste de postos sinalizados de Wilcoxon ($p = 0,001$). Relatam que a experiência de dez anos demonstra a segurança, a eficácia e o controle de longo prazo da salivação nos pacientes submetidos à cirurgia para sialorreia intratável.

Cillessen *et al.* (2015) – autor 21 – desenvolveu um projeto do estudo que analisou uma coorte histórica de crianças e adolescentes que foram examinados no Multidisciplinary Saliva Control Centro do Centro Médico da Universidade Radboud Nijmegen, Holanda, durante o período de janeiro de 2001 à janeiro de 2014. Foi realizada a excisão da glândula submandibular, sob anestesia geral, através de uma incisão na pele de 5 cm de comprimento, 4 cm abaixo a borda da mandíbula. O músculo platíma foi separado e a borda inferior da glândula foi exposta, estruturas nobres adjacentes foram preservadas. Foram realizadas suturas intracutâneas reabsorvíveis.

Neste estudo, quarenta e cinco crianças e adolescentes foram submetidos a excisão bilateral da glândula submandibular. Os sujeitos foram categorizados por tipo CP, tendo epilepsia, gravidade do distúrbio motor avaliado pelo Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS), postura, idade de desenvolvimento, capacidade de comer e gravidade da baba. 15 casos foram excluídos. Dos 26 pacientes incluídos para as análises, 39% tinham baba anterior, em comparação com 61% com salivação ântero-posterior. Análises de correlação revelaram que 19 dos 25 sujeitos com combinação de baba anterior e posterior sofriam de pneumonia recorrente no passado, enquanto nenhum dos sujeitos com baba anterior sofria de pneumonia. Dois pacientes foram transferidos para o unidade de terapia intensiva, devido a sangramento que necessitou reoperação. Um caso de xerostomia foi relatado.

No início os cuidadores atribuíram a gravidade da baba na pontuação mais alta de 5, definida como profusa, mãos, roupas e objetos molhados, em 68,2% dos cuidadores. Às 8 e 32 semanas, esta foi reduzida para 25% e 26,3%, respectivamente. O estudo mostra que a excisão bilateral da glândula submandibular reduz significativamente a baba em mais da metade em crianças com uma doença neurológica. O autor afirma a necessidade de realização de estudos subseqüentes que foquem em amostras maiores.

Segundo afirma Oliveira Filho *et al.* (2016) – autoria 01 – o uso de drogas de efeito anticolinérgico podem trazer inúmeros tipos de efeitos colaterais, a

exemplo da retenção urinária e cefaleia persistente. O tratamento da sialorreia utilizando a toxina botulínica tem mostrado resultados positivos nos estudos realizados até então. Porém, adverte que, ainda há um déficit na quantidade de publicações nesse contexto, o que sugere a necessidade de mais pesquisas e artigos para demonstrar esse protocolo e torná-lo mais popular. A tabela 05 especifica os autores que realizaram estudos a cerca do uso de medicação anticolinérgica frente ao quadro de sialorreia.

Quadro 07: Descrição dos autores que realizaram estudos utilizando medicações de efeito anticolinérgico.

USO DE MEDICAÇÃO ANTICOLINÉRGICA	
Atropina	09, 16 e 20
Glicopirrolato	03
Escopolamina	14

Fonte: dados da pesquisa 2019

Scofano et al. (2017) – autor 09 – realizou um estudo buscando relatar o efeito do sulfato de atropina sublingual no tratamento da sialorreia em crianças com paralisia cerebral, comparando os resultados da Escala de Impacto da Baba (DROOLING Impact Scale - DIS). Neste estudo vinte e cinco crianças foram avaliadas, a dose prescrita foi uma gota sublingual três vezes ao dia com intervalos de seis horas para pacientes entre 10 kg e 19 kg e duas gotas sublinguais três vezes ao dia com intervalos de seis horas para pacientes com peso igual ou maior de 20 kg. A diferença nos escores médios das escalas pré e pós-tratamento alcançou significância estatística. Houve baixa frequência de efeitos colaterais em relação à estudos com outros anticolinérgicos. O autor afirma que o uso de sulfato de atropina sublingual parece ser seguro e está relacionado a uma redução nos escores do DIS, o que sugere eficácia no tratamento da sialorreia. Porém, como se trata de um ensaio clínico aberto não controlado por placebo, seus resultados devem ser interpretados com parcimônia e posteriormente replicados em estudos randomizados, com um número maior de participantes.

Leung e Schak (2017) – autoria 16 – reitera que além da falta de evidências e ensaios randomizados controlados que apóiam o uso da atropina, várias precauções

e estratégias de monitoramento prático deste medicamento devem ser destacadas. Pacientes podem facilmente confundir as instruções de administração ou não têm destreza para espremer manualmente apenas algumas gotas de um pequeno frasco, e podem não ser melhores candidatos para tratamento com atropina oftálmica administrada sublingualmente. É importante avaliar periodicamente a necessidade de uso continuado de um medicamento. A atropina sublingual possui o potencial de desencadear sialorreia rebote, quadro que pode ser observado nas primeiras horas da manhã. O autor confirma ainda que, somente a realização de maiores estudos poderá se fornecer uma melhor visão sobre a verdadeira eficácia e segurança da administração sublingual de atropina.

Norderyd *et al.* (2015) – autoria 20 – desenvolveu um estudo piloto com crianças e adolescentes com deficiência 5–18 anos de idade com história de baba excessiva, foram selecionados após consentimento informado por escrito dos pais. O estudo começou com 3 semanas sem tratamento algum, seguido por 4 semanas de tratamento com administração sublingual de colírio atropina com 10 mg/mL pela manhã e, finalmente, 4 semanas de tratamento com um colírio de atropina duas vezes por dia pela manhã e ao meio dia. O período total do estudo para cada criança foi de onze semanas. Pôde-se observar a partir dos resultados descritos pelo autor, que a administração sublingual de colírios de atropina diminuiu a salivagem e reduziu a taxa de secreção salivar em crianças com deficiência. A maioria dos pais considerou o método eficiente, mas às vezes não prático. Não foi observado nenhum efeito colateral irreversível.

McGeachan e Mcdermott (2017) – autoria 04 – ressalta que deve-se ter cuidado ao usar drogas anticolinérgicas para prevenir uma boca excessivamente seca, o que pode ser mais angustiante para o paciente do que seu problema de origem. Há inúmeros medicamentos anticolinérgicos que são usados para administrar a sialorreia, incluindo a escopolamina, atropina, glicopirrolato, sulfato de hiosciamina e amitriptilina. No entanto, as evidências científicas são limitadas ao apoio a essas drogas como intervenções eficazes, contendo poucos estudos realizados em uma série de doenças.

Além do mais, assim como reforça a autoria anteriormente citada, os pacientes que usam esses medicamentos para o manejo da sialorreia podem sofrer com efeitos indesejados em outros tecidos. Os efeitos incluem retenção urinária, constipação, aumento da pressão intra-ocular, cessação da transpiração com

aumento da temperatura corporal e visão dupla. Podem ainda afetar o sistema nervoso central, causando efeitos adversos, como confusão mental, desorientação, sedação e náusea, o que pode ser absolutamente intolerável, especialmente em pacientes idosos.

A sialorreia pode estar diversas vezes associada ao uso de medicação. Denominada como sialorreia induzida por medicamentos, dentre as drogas que causam este efeito, a clozapina é uma das responsáveis por determinada indução. Trata-se de um agente antipsicótico de segunda geração, amplamente utilizado em pacientes portadores da esquizofrenia e que, por eventuais motivos não responderam positivamente a outros agentes e drogas antipsicóticas.

Embora a clozapina seja indicada para esquizofrenia resistente ao tratamento, seu uso é limitado devido ao seu perfil de segurança, pois tende a desencadear uma série de efeitos adversos potencialmente fatais, como agranulocitose e convulsões, além de induzir quadros severos de sialorreia associado ao difícil tratamento. Blissit *et al.* (2014) – autoria 03 afirma que clozapina possui afinidade por receptores muscarínicos e α -adrenérgicos, que contribuem para o fluxo salivar. Podendo envolver o bloqueio muscarínico nos receptores M_1 , M_2 , M_3 e M_5 , com atividade agonista em M_4 , o que contribui para o fluxo salivar. Porém o mecanismo fisiopatológico poderia ser multifatorial, o que explicaria por que a sialorreia induzida por clozapina é difícil ser e tratada.

Em seu estudo, Blissit *et al.* (2014) – autoria 03 afirma que o glicopirrolato é o medicamento que possui maiores estudos e boa eficácia para controlar a sialorreia induzida por clozapina. O autor relatou 04 casos clínicos de pacientes esquizofrênicos e portadores de transtorno bipolar em pleno uso da clozapina e experimentando seus efeitos adversos. Introduziu o glicopirrolato para controlar a sialorreia utilizando a dose de 1mg da droga duas vezes ao dia e obteve total êxito, com redução significativa do fluxo salivar exacerbado.

Contudo a utilização de drogas orais ou transdérmicas com efeitos anticolinérgicos para tratar a sialorreia, com o surgimento da aplicação de toxina botulínica em glândulas salivar, tende a se caracterizar como um protocolo de opção secundária, visto que a utilização das mesmas leva o paciente diversas comorbidades clínicas, o que pode ser confirmado pela literatura, onde Chowdhuy *et al.* (2017) – autoria 14 – trouxe em seu estudo, um caso de síndrome de abstinência pela retirada da escopolamina transdérmica, droga utilizada para tratar a sialorreia.

Relata que um paciente de 15 anos com PC quadriplégica espástica, desenvolveu êmese, náusea e letargia um dia após a primeira injeção de toxina botulínica tipo A em suas glândulas salivares para tratamento de sialorreia. Os autores atribuíram seus sintomas à retirada da escopolamina.

Chowdhuy et al. (2017) – autoria 14 – Afirma em seu estudo que avaliou, um ensaio clínico controlado comprovando que as injeções de toxina botulínica nas glândulas salivares são uma alternativa eficaz aos anticolinérgicos transdérmicos com um perfil de efeitos colaterais mais seguro, diz ainda que múltiplos estudos sobre as injeções em diversas populações demonstram redução na produção de saliva com melhora na qualidade de vida e diminuição nos custos associados à hospitalização.

Sillanpää et al. (2015) – autoria 11 – segue confirmando as impressões já descritas neste estudo e concordando com o autor citado anteriormente, quando relata que as injeções de toxina botulínica tipo A nas glândulas salivares são eficazes no tratamento de sialorreia e suas complicações são raras.

O autor analisou retrospectivamente sua experiência no tratamento de baba com injeções repetidas em pacientes com doenças neurodegenerativas entre os anos 2004-2013. Seis pacientes foram selecionados e um total de 41 injeções bilaterais de toxina botulínica tipo A foram administradas em suas glândulas submandibulares. Resultou que 95% (39/41) das injeções realizadas obtiveram resposta positiva. A taxa de complicação foi de 2,4% (1/41). Concluiu que as injeções da substância em glândulas submandibulares são eficazes e injeções repetidas podem ser recomendadas como protocolo de tratamento a longo prazo para tratar a sialorreia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo buscou analisar, através de uma revisão de literatura integrativa, o uso da toxina botulínica para controlar a sialorreia, os tratamentos encontrados na literatura a cerca desta condição e os comparativos da toxina botulínica tipo A em relação a protocolos de tratamentos diversos.

A toxina botulínica evidenciou-se como uma substância segura, livre de contra indicações, com baixa frequência de efeitos adversos, sendo que, os descritos são infiltrado linfocitário local devido a presença de uma substância estranha em local específico, reação típica e normal de um sistema imunológico atuante. Demonstra bons resultados a aplicação em diferentes faixas etárias, desde crianças até adultos.

A infiltração de toxina botulínica em glândulas salivares demonstrou ser superior ao protocolo cirúrgico e a terapia com medicações de efeito anticolinérgico, devido a sua maior eficácia e segurança. O efeito tende a durar em média 03 meses, devendo, após este período, ser realizada uma nova aplicação. O uso da toxina botulínica assume posição de destaque como tratamento de primeira escolha no controle da sialorreia.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Kaoane Taynã; SEVERI, Letícia Sarturi Pereira. COMPONENTES SALIVARES ASSOCIADOS À PREVENÇÃO DA CÁRIE DENTAL – REVISÃO DE LITERATURA. **Revista de Odontologia Universidade São Paulo**, São Paulo, v. 22, n. 11, p.37-42, abr. 2016. Disponível em: http://arquivos.cruzeirosuleducacional.edu.br/principal/old/revista_odontologia/pdf/janeiro-16,abril_2016/Odonto_01_2016_37-42.pdf Acesso em: 16 de abril de 2018.
- BARCELLOS, Karin Spat Albino; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. Histopatologia e Imunopatologia de Glândulas Salivares Menores de Pacientes com Síndrome de Sjögren. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 45, n. 4, p.215-223, ago. 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042005000400005&script=sci_abstract Acesso em: 19 de abril de 2018.
- CABRAL, Serena. **Saliva Natural vs Saliva Artificial: Composição Bioquímica**. 2012. 30 f. Monografia (Especialização) - Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Faculdade de Medicina Dentária - Universidade do Porto, Portugal, 2012. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/86396/2/160903.pdf> Acesso em: 19 de abril de 2018.
- CEPEDA, Álvaro; TAPIA, Carolina. Infiltración de Onabotulinumtoxin A para el tratamiento de la sialorrea en niños con diagnóstico de parálisis cerebral: estudio de casos. **Rehabil Integral**, Santiago, v. 11, n. 1, p.8-14, maio 2016. Disponível em: <https://www.rehabilitacionintegral.cl/infiltracion-de-onabotulinumtoxin-a-para-el-tratamiento-de-la-sialorrea-en-ninos-con-diagnostico-de-paralisis-cerebral-estudio-de-casos/> Acesso em: 26 de abril de 2018.
- COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Borna. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Maringá, v. 59, n. 3, p.366-382, jun. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v59n3/13.pdf> Acesso em: 26 de abril de 2018.
- CORSO, Bianca Lisboa et al. Abordagem terapêutica na sialorreia em paralisia cerebral: revisão sistemática. **Med Reabil**, São Paulo, v. 30, n. 1, p.9-13, dez. 2011. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=597963&indexSearch=ID> Acesso em: 26 de abril de 2018.
- COTA, Anamaria Moraes. **INJÚRIAS CAUSADAS ÀS GLÂNDULAS SALIVARES PÓS-RADIOTERAPIA**. 2014. 55 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialização em Estomatologia, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014. Disponível em: file:///C:/Users/eloya/Downloads/revis_o_final_da_monografia_da_anamaria.pdf Acesso em: 30 de abril de 2018
- DIAS, Bruno Leonardo Scofano; FERNANDES, Alexandre Ribeiro; MAIA FILHO, Heber de Souza. Sialorrhea in children with cerebral palsy. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 92, p.549-558, mar. 2016. Disponível em:

http://www.scielo.br/pdf/jped/v92n6/pt_0021-7557-jped-92-06-0549.pdf. Acesso em: 25 set. 2018.

DRESSLER, Dirk; SABERI, Fereshte Adib; BARBOSA, Egberto Reis. Botulinum toxin: mechanisms of action. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 1, p.10-14, mar. 2005. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000100035. Acesso em: 02 maio 2018.

GONÇALVES, Bruna Miroski. **Uso da Toxina Botulínica em Odontologia**. 2013. 70. TCC (Graduação) - Curso de Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina Departamento de Odontologia, Florianópolis, 2013. Disponível: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/105860/TCC%20%C3%BAlima%20vers%C3%A3o%20PDF.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 12 de Abril de 2018.

GOORIAH, R.; AHMED, F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. V. 11, p. 1003-1013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26170679> Acesso em: 02 de maio de 2018

JUNQUEIRA, Luiz C; CARNEIRO, José. **HISTOLOGIA BÁSICA**. 12. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2013

LAKRAJ, Amanda Amrita; MOGHIMI, Narges; JABBARI, Bahman. Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. **Toxins - Open Access Journal**, New Haven, v. 5, n. 5, p.1010-1031, 21 maio 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23698357>. Acesso em: 05 de maio 2018.

MANRIQUE, Dayse. Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 71, n. 5, p.22-28, out. 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992005000500004 Acesso em: 02 de setembro de 2018.

MATSUOKA, Marcia Wang et al. Ultrasound guided injection of botulinum toxin into the salivary glands of children with neurological disorders. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 2, p.43-45, mar. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842016000200020 Acesso em: 13 de setembro de 2018.

PAULSEN, F.; WASCHKE, J. **SOBOTTA: ATLAS DE ANATOMIA HUMANA CABEÇA, PESCOÇO E NEUROANATOMIA**. 23. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2017. Thylstrup A, Fejerskov O. *Cariologia clínica*. 3 ed. São Paulo: Santos; 2001.

SILVA, Joana Filipa Nogueira da. **A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. Revisão Bibliográfica**. 2011. 154 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Legal, Universidade do Porto, Porto, 2011. Disponível em:

<https://repositorio.aberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Nogueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf> Acesso em: 17 de outubro de 2018.

SOUZA, Oneide Aparecida de; CAVALCANTI, Daniella da Silva Porto. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: APLICAÇÃO E PARTICULARIDADES NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE, DO ESTRABISMO, DO BLEFAROSPASMO E DE RUGAS FACIAIS. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, Goiânia, v. 3, n. 1, p.1-13, dez. 2016. Disponível em: <http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/233/176> Acesso em: 06 de Junho de 2018

SPOSITO, Maria Matilde de Mello. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiatr*, Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital Das Clínicas Fmusp - Unidade Umarizal, São Paulo - Sp, n. , p.25-37, 2009. Disponível em: http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=119 Acesso em: 06 de Junho de 2018.

SPOSITO, Maria Matilde de Mello; TEIXEIRA, StepHanie Alderete Feres. Toxina Botulínica Tipo A para o tratamento da Sialorreia: revisão sistemática. **Fisiatrica**, São Paulo, v. 20, n. 3, p.1-8, dez. 2013. Disponível em: http://www.actafisiatrica.org.br/pesquisar_autor.asp?autor=Maria%20Matilde%20de%20Mello%20Sposito Acesso em: 22 de junho de 2018.

FALCÃO, Denise Pinheiro et al. Sialometria: aspectos de interesse clínico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 53, n. 6, p.06-10, out. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0482-50042013000600011&lng=pt&nrm=iso Acesso em: 02 de outubro de 2018

KORN, Gustavo Polacow et al. Correlação entre o grau de xerostomia e o resultado da sialometria em pacientes com Síndrome de Sjögren. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 05, n. 68, p.01-05, jan. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72992002000500004&script=sci_abstract&lng=pt Acesso em: 02 de Outubro de 2018

PAIM, Émille Dalbem et al. Efeito agudo da Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS) sobre a hipossalivação induzida pela radioterapia na região de cabeça e pescoço: um estudo preliminar. **Codas**, São Paulo, v. 30, n. 3, p.10-16, jun. 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2317-17822018000300303&script=sci_abstract&lng=pt Acesso em: 28 de setembro de 2018.

NICARETTA, Denise Hack; ROSSO, Ana Lucia; MATTOS, James Pitágoras de. Disautonomia na Doença de Parkinson. Revisão da literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p.25-29, dez. 2011. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=641407&indexSearch=ID> Acesso em: 18 de setembro de 2018.

DIAS, Bruno L. Scofano; FERNANDES, Alexandre R.; MAIA FILHO, Heber de S. Tratamento da sialorreia com sulfato de atropina via sublingual em crianças e adolescentes com paralisia cerebral. **Arquivos de Neuropsiquiatria**: Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.75 no.5 São Paulo maio 2017, São Paulo, v. 75, n. 5, p.26-31, maio 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2017000500282&script=sci_abstract&tlng=pt Acesso em: 15 de outubro de 2018.

ERASMUS, Corrie E. et al. Problemas de deglutição na paralisia cerebral. **Revista Européia de Pediatria**, Europa, v. 171, n. 3, p.409-417, mar. 2012. Revista Européia de Pediatria Março de 2012, Volume 171. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-011-1570-y>. Acesso em: 21 nov. 2018.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 1, n. 8, p.102-106, ago. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102. Acesso em: 29 mar. 2019.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. REVISÃO INTEGRATIVA: MÉTODO DE PESQUISA PARA A INCORPORAÇÃO DE EVIDÊNCIAS NA SAÚDE E NA ENFERMAGEM. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 04, n. 17, p.758-764, ago. 2008. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/714/71411240017/>. Acesso em: 29 mar. 2019.

DALL'MAGRO, Alessandra Kuhn et al. Aplicações da toxina botulínica em odontologia. **Salusvita**, Bauru, v. 34, n. 2, p.371-382, jul. 2015. Disponível em: https://secure.usc.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v34_n2_2015_art_14.pdf. Acesso em: 03 abr. 2019.

CHOWDHURY, Nasim; SEWATSKY, Mary; KIM, Heakyung. Relatório de caso de síndrome de abstinência de escopolamina transdérmica na população de Paralisia Cerebral Pediátrica. **American Journal Of Physical Medicine & Rehabilitation.**, New York, v. 8, n. 96, p.151-154, ago. 2017. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-28081025>. Acesso em: 25 abr. 2019.

KOUWENBERG, Carlyn V et al. Negative effects of submandibular botulinum neurotoxin A injections on oral motor function in children with drooling due to central nervous system disorders. **Developmental Medicine e Child Neurology**, Nijmegen, Holanda, v. 59, n. 10, p.531-538, set. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dmcn.13333>. Acesso em: 22 abr. 2019.

ORDERYD, Johanna et al. Sublingual administration of atropine eyedrops in children with excessive drooling – a pilot study. **International Journal Of Paediatric Dentistry**, United Kingdom, v. 27, n. 15, p.22-29, dez. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ipd.12219>. Acesso em: 22 abr. 2019

C.P.A, Delsing et al. Bilateral submandibular gland excision for drooling: Our experience intwenty-six children and adolescents. **Departments Of Otorhinolaryngology**, Nijmegen, Holanda, v. 40, n. 18, p.266-290, jan. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/coa.12375>. Acesso em: 24 abr. 2019.

PHARM.D, Katie T. Blissit et al. Glycopyrrolate for treatment of clozapine-induced sialorrhea in adults. **American Journal Of Health-system PHarmacy**, United States, v. 71, n. 15, p.1282-1287, ago. 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/article/71/15/1282/5110892>. Acesso em: 24 abr. 2019.

MCGEACHAN, Alexander J; MCDERMOTT, ChristopHer J. Management of oral secretions in neurological disease. **Practical Neurology**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.96-103, 10 fev. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2016-001515>. Disponível em: <https://pn.bmj.com/content/practneurol/17/2/96.full.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2019.

GONZÁLEZ-L, Maria et al. Factors in efficacy, safety and impact on quality of life for the treatment of baba with botulinum toxin type A in patients with cerebral palsy. **American Journal Of Physical Medicine And Rehabilitation**, Barcelona, Spain, v. 96, n. 2, p.68-76, fev. 2017. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002060-201702000-00002>. Acesso em: 25 abr. 2019.

GONZALEZ-L, Maria D. et al. Factors in the Efficacy, Safety, and Impact on Quality of Life for Treatment of Drooling with Botulinum Toxin Type A in Patients with Cerebral Palsy. **American Journal Of Physical Medicine & Rehabilitation**, [s.l.], v. 96, n. 2, p.68-76, fev. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pHm.0000000000000525>. Disponível em: https://journals.lww.com/ajpmr/Abstract/2017/02000/Factors_in_the_Efficacy,_Safety,_and_Impact_on.2.aspx. Acesso em: 15 mar. 2019.

MOSSERI, Ashley et al. Histopathologic Effects of Onabotulinum Toxin A Treatment in Pediatric Submandibular Glands. **Otolaryngology–head And Neck Surgery**, [s.l.], v. 156, n. 2, p.368-370, 26 nov. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599816679940>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0194599816679940?journalCode=otoj>. Acesso em: 16 mar. 2019.

MAHADEVAN, Murali et al. Botulinum toxin injections for chronic sialorrhoea in children are effective regardless of the degree of neurological dysfunction: A single tertiary institution experience. **International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 88, p.142-145, set. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587616301720?via%3Dihub>. Acesso em: 19 abr. 2019.

ARIA, John et al. Salivary botulinum toxin injection may reduce aspiration pneumonia in neurologically impaired children. **International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 79, n. 12, p.2124-2128, dez. 2015. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587615004760?via%3Dihub>. Acesso em: 19 abr. 2019.

SILLANPÄÄ, Saara et al. The Experience of Treating Drooling with Repeated Botulinum Toxin Injections. **Orl**, [s.l.], v. 77, n. 6, p.333-338, 30 set. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26418063>. Acesso em: 20 abr. 2019.

BARBERO, Pierangelo et al. Seguimento a longo prazo de injeções de toxina botulínica-A guiadas por ultrassonografia para sialorreia em disfagia neurológica. **Journal Of Neurology**, United States, v. 265, p.2662-2667, dez. 2015., Pp 2662-2667. Disponível em: <https://link.springer.com/journal/415>. Acesso em: 18 abr. 2019.

MAZLAN, Mazlina et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial Investigating the Most Efficacious Dose of Botulinum Toxin-A for Sialorrhea Treatment in Asian Adults with Neurological Diseases. **Toxins**, [s.l.], v. 7, n. 9, p.3758-3770, 22 set. 2015. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/7/9/3758>. Acesso em: 19 abr. 2019.

GÓMEZ-CARAVACA, María T. et al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. **Neurological Sciences**, United States, v. 36, n. 2, p.275-279, fev. 2015. February 2015, Volume 36, Issue 2, Pp 275–279. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-014-1950-y>. Acesso em: 17 abr. 2019.

MONTGOMERY, Jenny et al. Botulinum toxin A for children with salivary control problems. **International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 78, n. 11, p.1970-1973, nov. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587614004856?via%3Dihub>. Acesso em: 25 abr. 2019.

FORMEISTER, Eric J.; DAHL, John P.; ROSE, Austin S. Surgical management of chronic sialorrhea in pediatric patients: 10-year experience from one tertiary care institution. **International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 78, n. 8, p.1387-1392, ago. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587614003334?via%3Dihub>. Acesso em: 26 abr. 2019.

CEPEDA, Álvaro P; TAPIA, Carolina Z.. Onabotulinumtoxin a injection for the treatment of sialorrheain children with cerebral palsy: case series. **Rehabil. Integral**, Spain, v. 11, n. 8, p.8-14, jun. 2016. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-869326>. Acesso em: 26 abr. 2019.

APÊNDICE

Tabela 01: Particularidades dos conteúdos presentes nos 21 artigos selecionados para o estudo

Nº.	AUTORIA	ANO	TÍTULO	OBJETIVO	FONTE
01	Ademar Francisco de Oliveira Filho, Gêssyca Adryene de Menezes Silva e Débora Milenna Xavier Almeida.	2016	Application of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a review of the literature	Revisar a literatura para demonstrar um método alternativo ao tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.	SCIELLO
02	Cepeda P., Álvaro; Tapia Z., Carolina.	2016	Onabotulinumtoxin injection for the treatment of children with cerebral palsy sialorrhea: series of cases	Determinar a redução clínica de sialorreia após a injeção com onabotulinumtoxin A (BTXA) em crianças com diagnóstico de PC.	LILACS
03	Blissit, Katie T ; Tillery, Erika ; Latham, Christine ; Pacheco-	2014	Glycopyrrolate for the treatment of clozapine-induced sialorrhea in adults.	Quatro casos em que glicopirrolato foi usado para tratar a sialorreia induzida pela clozapina (CIS) são relatados.	MEDLINE

	Pérez, Jimmy				
04	Alexander J McGeachan, ChristopHer J Mcdermott	2017	Management of oral secretions in neurological disease.	Avaliar o tipo de secreções do paciente, isto é, sialorreia, secreções espessas ou ambas; considere o impacto da coleta de saliva na parte posterior da cavidade oral.	MEDLINE
05	Maria González-L, Carmen Martinez, Inma Bori e Fortuny, Santiago Suso-Vergara	2017	Factors in efficacy, safety and impact on quality of life for the treatment of baba with botulinum toxin type A in patients with cerebral palsy	Avaliar a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A injetada tanto na submandibular quanto na parótida versus somente nas glândulas parótidas como tratamento da baba em pacientes com paralisia cerebral espástica e discinética, incluindo uma avaliação do impacto na qualidade de vida.	MEDLINE
06	Karen van Hulst , Carlyn V Kouwenberg, Pieter H Jongerius, Ton Feuth, Franciscus JA van	2016	Negative effects of submandibular injections of botulinum neurotoxin A on oral motor function in children with salivation due to central nervous system disorders	Determinar a incidência e a natureza dos efeitos adversos na função motora oral após as primeiras injeções de neurotoxina botulínica A nas glândulas submandibulares para baba excessiva em crianças com distúrbios do sistema nervoso central e	MEDLINE

	den Hoogen, Alexander CH Geurts, Corrie E Erasmus			identificar preditores independentes desses efeitos adversos.	
07	Ashley Mosseri, Isabel Cardona, Miriam Blumenkrantz, , Sam J. Daniel	2016	Histopathological effects of treatment with onobotulin A toxin in pediatric submandibular glands	Determinar se há alterações histológicas nas glândulas submandibulares após injeções repetitivas de toxina botulínica tipo A.	MEDLINE
08	Murali Mahadevan, Maayan Gruber Da,in Bilish, Kathryn Edwards, David Davies-payne, Graeme van der Meer	2016	Botulinum toxin injections for chronic sialorrhoea in children are effective regardless of the degree of neurological dysfunction: A single tertiary institution experience	Determinar a eficácia da injeção de Toxina Botulínica Tipo A (BTX-A) na glândula salivar submandibular no tratamento de baba em crianças com diferentes graus de disfunção neurológica.	MEDLINE
09	Dias, Bruno L Scofano; Fernandes, Alexandre R; Maia, Heber de S.	2017	Treatment of drool with sublingual atropine sulfate in children and adolescents with cerebral palsy.	Relatar o efeito do sulfato de atropina sublingual no tratamento da baba em crianças com paralisia cerebral, comparando os resultados da Escala de	MEDLINE

				Impacto da Baba num ensaio clínico aberto não controlado.	
10	John Faria, Jennifer Harb, Aaron Hilton, Dean Yacobucci, Michael Pizzuto	2015	Salivary botulinum toxin injection may reduce aspiration pneumonia in neurologically impaired children	A injeção de toxina botulínica salivar é conhecida por reduzir a sialorreia. Este estudo avalia se esta intervenção afeta a frequência e a duração de infecções respiratórias, incluindo pneumonia por aspiração e hospitalizações em pacientes com deficiência neurológica.	MEDLINE
11	Saara Sillanpää, Markku Sipilä, Jura Numminen, Markus Rautiainen.	2015	The Experience of Treating Drooling with Repeated Botulinum Toxin Injections	Analisar retrospectivamente a nossa experiência no tratamento de baba com injeções repetidas de BTX-A em pacientes com doenças neurodegenerativas	MEDLINE
12	Pierangelo Barbero, Marco Busso, Marco Tinivella, Carlo Alberto Artusi, Stefania De	2015	Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia	Avaliar a eficácia de longa duração e segurança de injeções de toxina botulínica tipo A guiadas por ultra-som para sialorreia grave secundária a disfagia neurológica.	MEDLINE

	Mercanti, Angele Cucci, Andrea Veltri, Paolo Avagnina, Andrea Calvo, Adriano Chio, Luca Durelli, Marinella Clerico				
13	Mazlina Mazlan, Shivani Rajasegaran, Julia Patrick Engkasan, Ouzreiah Nawawi, Khean-Jin Goh, Saini Jeffery Freddy	2015	A Double-Blind Randomized Controlled Trial Investigating the Most Efficacious Dose of Botulinum Toxin-A for Sialorrhea Treatment in Asian Adults with Neurological Diseases	Determinar a dose mais eficaz de neurotoxina botulínica tipo A na redução da sialorreia em adultos asiáticos com doenças neurológicas. Um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado foi realizado durante 24 semanas.	MEDLINE
14	Chowdhury, Nasim A; Sewatsky, Mary Laura; Kim, Heakyung.	2017	Relatório de caso de síndrome de abstinência de escopolamina transdérmica na população de Paralisia Cerebral Pediátrica	Dada a falta de exposição na literatura médica, existe uma consciência mínima da síndrome de abstinência da escopolamina transdérmica em crianças com ou sem PC, resultando no diagnóstico tardio e potenciais complicações.	MEDLINE

15					MEDLINE
16	Jonathan G. Leung e Kathryn M. Schak	2017	Potential problems surrounding the use of sublingually administered ophthalmic atropine for sialorrhea	Observar e avaliar os efeitos decorrentes da administração oftálmica da atropina para o tratamento da sialorreia.	MEDLINE
17	María T. Gómez- Caravaca, María T. Cáceres-Redondo, Ismael Huertas- Fernández, Laura Vargas-González, Fátima Carrillo, Manuel Carballo, Pablo Mir	2015	The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders	Avaliar a segurança e o efeito da toxina botulínica quando aplicada a glândulas parótidas sem orientação ultrassonográfica para sialorreia em desordens parkinsonianas em um estudo retrospectivo com seguimento de longo prazo	MEDLINE

18	Jenny Montgomery Sarah McCusker Jane Hendry Eleanor LumLey Haytham Kubba	2014	Botulinum toxin A for children with salivary control problems	Revisar a resposta de crianças que receberam injeções de toxina botulínica A para o controle da saliva em nossa instituição.	MEDLINE
19	Eric J. Formeister, John P. Dahl, Austin S. Rose	2014	Surgical management of chronic sialorrhea in pediatric patients: 10-year experience from one tertiary care institution	Relatar uma experiência de 10 anos com o tratamento cirúrgico da sialorreia crônica em uma instituição de atendimento terciário e comparar a eficácia de procedimentos cirúrgicos abertos versus injeções de Botox para redução do fluxo salivar.	MEDLINE
20	Norderyd, Johanna ; Graf, Jonas ; Marcusson, Agneta ; Nilsson, Karolina ; Sjöstrand, Eva ; Steinwall, Gunilla ; Ergle floresta, Elinor ; Bågesund,	2017	Administração sublingual de colírios de atropina em crianças com baba excessiva - um estudo piloto.	Analisar se a administração sublingual de colírios de atropina é uma opção de tratamento reversível útil para babar grave em crianças com deficiências.	MEDLINE

	Mats .				
21	E. Cillessen; A. Scheffer; K. van Hulst; CE Erasmus; FJA van den; Hoogen	2015	Excisão da glândula submandibular bilateral para babar: nossa experiência em vinte e seis crianças e adolescentes.	Intervenções cirúrgicas são indicadas quando medições conservadoras falharam, quando uma solução de longo prazo é desejável ou quando não é esperado que medidas conservadoras melhorem a baba, por exemplo em pacientes idosos ou pacientes que sofrem de uma doença progressiva.	MEDLINE

