

Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica

Application of type A botulinum toxin to reduce saliva in patients with amyotrophic lateral sclerosis

Dayse Manrique¹

Palavras-chave: glândulas salivares, botox®, sialorréia, disfagia, neuropatias, ELA.
Key words: salivary glands, botox®, sialorrhea, dysphagia, neuropathy, ALS.

Resumo / Summary

O **Objetivo:** Demonstrar o efeito da aplicação local Botox® em glândulas salivares de pacientes com diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica (ELA), seguindo nosso protocolo institucional de tratamento da sialorréia de 2002. **Forma de Estudo:** Clínico prospectivo. **Material e Método:** Cinco pacientes com ELA avaliados na Clínica de Otorrinolaringologia da AACD (Associação de Assistência à Criança Deficiente) foram submetidos à aplicação tópica de Botox® nas glândulas salivares e acompanhados por um ano. O protocolo consiste num questionário clínico sobre as habilidades de deglutir saliva e as repercussões na qualidade de vida. Os pacientes deveriam ter tratamento odontológico prévio, intolerância aos efeitos adversos dos anti-colinérgicos, e ausência de aplicação de Botox® em outros sítios por pelo menos seis meses. A aplicação foi guiada por ultrasonografia para as glândulas submandibulares e a dose administrada foi de 30U em um ponto, e 20U em cada glândula parótida distribuída em dois pontos, após anestesia tópica com prilocaína. **Resultados:** Cinco pacientes com ELA, com idade entre 45 e 59 anos foram submetidos ao tratamento de redução de saliva pela aplicação de Botox® em glândulas salivares. Nós observamos que os sintomas de sialorréia melhoraram dramaticamente em quatro pacientes. Três pacientes permaneceram quatro meses sem queixas, com acentuada melhora na qualidade de vida. Nenhum paciente apresentou efeitos colaterais locais ou sistêmicos com a aplicação de Botox® em glândulas salivares.

A **im:** To demonstrate the effect of local application of Botox® in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), following our 2002 institutional protocol of sialorrhea treatment. **Study Design:** Clinical prospective. **Material and Method:** Five patients with ALS assisted at Clinic of Otolaryngology of AACD (Associação de Assistência à Criança Deficiente). They were all submitted to local application of Botox® in salivary glands and followed up for a year. The protocol consists of clinical questionnaire about the inability of swallowing saliva and its repercussions in quality of life. Patients must be previous odontological treatment, intolerance to the adverse effects of anti-cholinergic agents and no use of Botox® at least six months. The application was ultrasonographic guided and the doses was 30U in one point for submandibular gland, and 20U in two points for each parotid gland, after topic anesthetic of prilocaína. **Results:** Five patients with ALS with sialorrhea, aged 45 to 59 years old were submitted to Botox® salivary glands application. We observed that the symptoms of sialorrhea changed dramatically in four patients. Three patients stayed almost four months without complaints with repercussion in the quality of life. No patient presented local or systemic effects with local injection of Botox®.

¹ Doutora em Medicina, Professora do Depto. de ORL da UNIFESP.
AACD - Associação de Assistência à Criança Deficiente.

Endereço para correspondência: Dayse Manrique - Rua Canário 1112 ap. 61 São Paulo SP 04521-005.

Tel. (0xx11) 5542-0645 - (0xx11) 5549-4630 - (0xx11) 9126-0325.

Artigo recebido em 02 de maio de 2005. Artigo aceito em 23 de junho de 2005.

INTRODUÇÃO

O primeiro relato de redução da saliva com a utilização da toxina botulínica foi em gatos por Dickson e Shevry em 1923¹. A utilização da toxina botulínica nas glândulas salivares, in vivo, foi relatada primeiramente em pacientes com Esclerose lateral amiotrófica (ELA) para bloquear a ação nas fibras autonômicas colinérgicas¹.

Em muitas doenças neurológicas, a estase de saliva na cavidade oral e na orofaringe e/ou o escape extra-oral de saliva indicam uma falha neurogênica na coordenação dos músculos da língua, palato e face que atuam na primeira fase da deglutição.

Em torno de 50% dos pacientes com ELA vão apresentar distúrbios importantes do controle da saliva². Além disso, muitas outras centenas de pacientes com doenças neurológicas cursam com esta alteração. Estas queixas colaboram para o estigma social da doença, com a dificuldade de integração social, acentuando os quadros de depressão e de dificuldade de reabilitação.

Entre as opções de tratamento estão a utilização de drogas com efeitos anti-colinérgicos, drogas anti-parkinsonianas, tratamento cirúrgico dos ductos ou glândulas salivares, radioterapia nas glândulas salivares e, mais recentemente, a aplicação de toxina botulínica tipo A (Botox®) nas glândulas salivares. Muitos pacientes apresentam intolerância aos efeitos adversos das drogas utilizadas, ou apresentam condições clínicas muito avançadas e graves da doença neurológica para que sejam submetidos ao tratamento cirúrgico, sendo o Botox® a melhor alternativa de tratamento da sialorréia. No entanto, na literatura, as amostras populacionais são pequenas e heterogêneas, as doses, o local e a técnica de aplicação são variáveis.

OBJETIVO

Demonstrar os resultados da aplicação do Botox®, num estudo prospectivo, num grupo populacional homogêneo, com doses e técnica de aplicação padronizadas, com finalidade de reduzir a saliva e os sintomas decorrentes da inabilidade de controlá-la, bem como as repercussões na qualidade de vida.

MATERIAL E MÉTODO

No período de dezembro de 2002 a dezembro de 2004, cinco pacientes com ELA com diagnóstico há 2,8 anos foram selecionados consecutivamente na clínica de Otorrinolaringologia da AACD (Associação de Assistência à Criança Deficiente) para aplicação de Botox® nas glândulas salivares. O seguimento foi feito no 10º dia da aplicação (primeira avaliação), e avaliações subseqüentes mensais por doze meses. Os critérios utilizados para inclusão foram:

1. Diagnóstico de ELA há pelo menos 2 anos;
2. Manifestações clínicas sugestivas de sialorréia: acúmulo de saliva na cavidade oral com contínua necessidade de eliminação, escape oral de saliva, dificuldade na fala agravada pelo acúmulo de saliva na cavidade oral e faringe.
3. Intolerância à utilização de drogas anti-colinérgicas
4. Não utilização de toxina botulínica em outros sítios nos últimos seis meses;
5. Tratamento dentário e periodontal prévio à aplicação de Botox.

O questionário de resultados e qualidade de vida foi realizado no dia da aplicação (pré-aplicação) e em cada consulta subseqüente (pós-aplicação) e as respostas foram dadas em três categorias (nunca, ocasionalmente ou frequentemente). As quatro perguntas realizadas foram: necessidade de eliminar a saliva da boca, participação no grupo familiar no momento das refeições, constrangimento em ambientes públicos por causa da sialorréia; cumprimento por contato físico na face por familiares e amigos íntimos. Foi considerado sucesso no tratamento da aplicação e na qualidade de vida quando no mínimo três das respostas do período pré-aplicação fossem alteradas “frequentemente” para “nunca” no período de pós-aplicação.

Técnica de aplicação

Foi realizada a anestesia tópica com prilocaína na região da glândula parotídea (PT) e submandibular (SM) trinta minutos antes da aplicação. A aplicação de Botox® na região PT foi feita em dois pontos: 10U no ângulo entre o ramo posterior da mandíbula e o processo mastóideo e 10U no ângulo entre o processo zigomático e o processo ascendente da mandíbula. Na SM, a aplicação foi feita guiada por



Figura 1. Aplicação de toxina botulínica em glândulas salivares - Pontos de aplicação em glândula parótida (dois pontos) e submandibulares (um ponto).

ultra-sonografia (USG), e foram injetadas 30U em cada glândula, em um ponto central.

RESULTADOS

No período de dezembro de 2002 a dezembro de 2004, cinco pacientes consecutivos com ELA, com idade entre 45 e 59 anos, sendo três do gênero feminino e dois masculino, foram submetidos à aplicação de Botox® para redução da saliva. O seguimento foi de doze meses. Quatro dos cinco pacientes experimentaram significativa melhora dos sintomas e da qualidade de vida, de acordo com nossos critérios de sucesso, manifestando o desejo de reaplicação. Em um deles não houve redução da saliva, sendo este paciente que apresentava as alterações mais graves da doença, com completa imobilidade dos músculos da cavidade oral e orofaringe. Não houve efeitos colaterais sistêmicos ou locais. Em três pacientes, a melhora prolongou-se até o quarto mês, e em um paciente, a ação do Botox® não se fazia presente a partir do terceiro mês da aplicação.

DISCUSSÃO

Indivíduos saudáveis secretam de 1000 a 1500ml de saliva em 24 horas³. Muitas doenças neurológicas evoluem com dificuldades no controle motor oral. Quando a produção de saliva excede a habilidade do indivíduo de transportá-la da boca até o estômago, a estase, o escape extra-oral e a aspiração podem ocorrer, além de concomitante dificuldade na mastigação e articulação. É estigmatizante, e a prevalência em muitas doenças neurológicas é elevada. A sialorréia ocorre em torno de 50% dos pacientes com ELA, e 20% são vítimas de necessidade contínua eliminação da saliva², tem prevalência em torno de 70% na doença de Parkinson⁴, e entre 10 a 80% dos pacientes com Paralisia Cerebral⁵. A prevalência da sialorréia nestas afecções é elevada com comprometimento da integração social, com importantes dificuldades na realização das atividades motoras orais durante a alimentação e a fala, com repercussões na qualidade de vida⁶. Nós selecionamos cinco pacientes com diagnóstico de ELA há pelo menos dois anos.

Entre as opções de tratamento para a sialorréia, as drogas anti-colinérgicas são as mais amplamente utilizadas para reduzir a saliva, no entanto podem ter efeitos colaterais sistêmicos (retenção urinária, perda da acomodação visual, cefaléia, olho seco), além do desenvolvimento de tolerância à droga¹.

Outra opção mais recente é a utilização de Botox® nas glândulas PT e SM, apesar de a toxina botulínica ter duração de ação limitada, sendo até desaconselhada por alguns no tratamento de doenças crônicas por exigir a reaplicação³. Na nossa opinião, trata-se de procedimento pouco invasivo, com discretos ou nulos efeitos colaterais locais ou sistêmicos, constituindo uma ótima alternativa de tratamento.

Encontramos na literatura uma diversidade de aspectos em relação à técnica, dose, número de pontos de aplicação nas glândulas, seleção de glândulas salivares a serem tratadas, critérios de respostas ao tratamento, e efeitos colaterais. Pelo número limitado de trabalhos que esclareçam objetivamente todos estes aspectos, gostaríamos de salientar a importância de se estabelecer um protocolo de tratamento, com padronização da técnica e dose da toxina botulínica aplicada, e realização de estudos objetivos quantitativos e qualitativos da secreção de saliva. A ação da toxina botulínica nas glândulas salivares se faz na inibição da captação da acetil-colina na junção neuroglandular, no entanto, diferentemente da ação neuromuscular, outros estímulos autonômicos são responsáveis pela secreção de saliva⁷.

Na revisão realizada, as glândulas selecionadas para serem submetidas à aplicação de Botox® foram as PT isoladamente³ ou as SM5, a combinação de aplicação nos dois grupos PT e SM no mesmo momento⁷, ou ainda, a aplicação nas PT e caso não houvesse o efeito desejado em duas semanas, a reaplicação feita nas PT e SM8. Como as PT e SM são responsáveis por 80-90% da secreção salivar em repouso, nós decidimos incluir os dois grupos no mesmo momento da aplicação, acreditando numa maior redução da saliva, e melhores resultados.

Nos primeiros relatos não havia descrição da utilização da ultra-sonografia para guiar a aplicação. Estudos mais recentes relatam a dificuldade da identificação da glândula SM com a palpação, especialmente em crianças, e relataram que a acurácia do método poderia ser aumentada quando se tem a visão direta da agulha sob controle ultra-sonográfico. Outros autores propõem que a punção seja guiada por USG nas PT e SM². Alguns autores preconizam a administração na PT em um ponto^{1,6}, dois pontos⁷ ou três pontos⁸. Jongerius et al. (2004) demonstraram radiologicamente que a melhor distribuição da substância na SM se dá com a aplicação em dois pontos.

A dose injetada na PT variou na literatura de 5U6 a 72U² de Botox®, e na SM variou de 5U² a 50U5. Nós estabelecemos a dose de 20U na PT (distribuídas em dois pontos) e 30U na SM (em um ponto).

Aplicamos anestesia tópica 30 minutos antes da aplicação. Os autores que relatam aplicação sob anestesia geral são Jongerius et al. (2004), pois fizeram o estudo em crianças com a aplicação em dois pontos na glândula SM, com controle USG, e provavelmente a acurácia poderia ser prejudicada pela não colaboração da criança.

Outro ponto muito controverso é o relato de sucesso que é descrito em todos os trabalhos, surpreendentemente com doses e técnicas tão diversas. Isto pode ser justificado pela subjetividade dos controles pré e pós-aplicação. Na maioria dos estudos, o índice de sucesso é dado pela resposta subjetiva do paciente ao controle da sialorréia, em outros pela medida do peso de algodão seco colocado

na cavidade oral antes e depois da aplicação³ e o critério mais objetivo que observamos foi descrito analisou os resultados com a aplicação de um questionário de qualidade de vida e cintilografia das glândulas salivares². Nosso critério de melhora foi subjetivo com um questionário de quatro perguntas respondidas pelo paciente, que demonstra a redução do escape extra-oral de saliva e a sua reintegração social, permitindo-nos inferir a redução da secreção salivar e a melhora da qualidade de vida. Quatro dos cinco pacientes tiveram sucesso com o procedimento. No final do período de acompanhamento, os quatro pacientes manifestaram desejo de repetição da aplicação, situação que reflete também o sucesso do procedimento. O tempo mínimo de ação do Botox® com respostas clínicas foi de três meses. O paciente que não demonstrou sucesso no tratamento apresentava-se em condições bastante avançadas da doença de base, o que foi relatado também por outros autores². Todos os autores relatam sucesso com a aplicação de Botox® em glândulas salivares na maioria dos pacientes estudados.

Não observamos aumento na incidência de problemas odontológicos com a redução da saliva, apesar do tempo de seguimento de 12 meses, embora tenhamos enfatizado a importância de rigorosa higiene dentária, e o tratamento odontológico prévio à aplicação, pois a saliva torna-se mais espessa. Alguns autores referem que a redução do fluxo salivar poderia causar aumento da incidência de cáries dentárias⁸. Entre os efeitos adversos potenciais estão a xerostomia e a piora da disfagia por difusão da droga para os músculos da mastigação. Nós não observamos efeitos adversos nos nossos pacientes.

CONCLUSÃO

A aplicação de 20U de Botox® em glândulas parótidas e 30U em glândulas submandibulares, com a técnica preconizada neste estudo, foram suficientes para reduzir a saliva em pacientes e melhorar a qualidade de vida de pacientes com ELA, constituindo uma alternativa ao tratamento da sialorréia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment - botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Medical Hypothesis* 1997; 48: 337-9.
2. Gies R, Naumann M, Werner E, Riemann M, Beck I, Puls I, Reiners C, Toyka KV. Injections of botulinum toxin A into salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 121-3.
3. Pal PK, Calne DB, Calne RN, Tsui JKC. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000; 54: 244-7.
4. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Pachetti C. Double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18 (6): 685-8.
5. Jongerius PH, Rotteveel JJ, Van Limbeek J, Gabreels FJM, Van Hulst KBS, Van den Hoogen FJA. Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy. *Neurology* 2004; 63: 1371-5.
6. Bothwell JE, Clarke K, Dooley JM, Gordon KE, Anderson R, Wood Camfield CS, Camfield PR. Botulinum toxin A as a treatment for excessive drooling in children. *Pediatr Neurol* 2002; 27(1): 18-22.
7. Suskind DL, Tilton A. Clinical Study of Botulinum - A Toxin in the Treatment of Sialorrhea in Children with Cerebral Palsy. *Laryngoscope* 2002; 112 (1): 73-81.
8. Maik E, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Christian A, Wolfgang B. Botulinum Toxin to Reduce Saliva Flow: Selected Indications for Ultrasound-Guided Toxin Application Into Salivary Glands. *Laryngoscope* 2002; 112(1): 82-6.