



## O efeito da toxina botulínica do tipo a no tratamento da sialorreia em portadores da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

Edilamar de Fátima Scuisato<sup>1</sup>; Giovana Alcântara de Camargo<sup>2</sup>; Matheus Rios do Amaral<sup>3</sup>; Isadora Gonçalves e Chaves Rios<sup>4</sup>; Marcelo da Silva Freiras<sup>5</sup>

### Como Citar:

SCUISSATO, Edilamar de Fátima; DE CAMARGO, Giovana Alcântara; DO AMARAL, Matheus. O efeito da toxina botulínica do tipo a no tratamento da sialorreia em portadores da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.2622-2642, 2024.

<https://doi.org/10.61411/rsc202438717>

DOI: 10.61411/rsc202438717

Área do conhecimento: Ciências da Saúde.

Sub-área: Farmacologia.

Palavras-chaves: Esclerose Amiotrófica Lateral; Toxina Botulínica, Sialorreia, Sintoma e Doença Degenerativa.

Publicado: 13 de junho de 2024.

### Resumo

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta todo o sistema nervoso. Apesar de raro, a ELA é a doença mais comum desta classe, afeta principalmente pessoas do sexo masculino entre 55 e 75 anos, sua taxa de mortalidade é alta, é a média não passa de 5 anos de vida. Seu principal sintoma é fraqueza muscular progressiva, levando à paralisia total. A doença não possui cura, entretanto existem tratamentos para reduzir os sintomas, e é crucial um acompanhamento multidisciplinar. O tratamento inclui medicamentos e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas. A ELA tem maior incidência em indivíduos entre 55 a 75 anos e a expectativa de vida após o diagnóstico varia de 3 a 15 anos, dependendo da condição clínica. Além dos sintomas diretos, a ELA pode causar manifestações clínicas secundárias como, por exemplo, a sialorreia, que definida como excesso de salivação, um sintoma comum e que impacta a qualidade de vida do paciente em âmbito físico e emocional. A toxina botulínica do tipo A, derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, emerge como terapia promissora no controle da sialorreia em pacientes portadores da ELA, pois é um tratamento pouco invasivo, de baixo risco e seus efeitos colaterais são praticamente nulos. Dessa forma, vem se mostrando muito eficaz devido às inibições da liberação da acetilcolina (Acetil-CoA) nos terminais nervosos, quando administradas em doses e no local adequado.

### Abstract

<sup>1</sup>Centro Universitário Brasília de Goiás-Brasil. ✉

<sup>2</sup>Centro Universitário Brasília de Goiás-Brasil. ✉

<sup>3</sup>Centro Universitário Brasília de Goiás-Brasil. ✉

<sup>4</sup>Centro Universitário Brasília de Goiás-Brasil. ✉

<sup>5</sup>Centro Universitário Brasília de Goiás-Brasil. ✉



Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects the entire nervous system. Although rare, ALS is the most common disease in its class, primarily affecting males between 55 and 75 years of age, with a high mortality rate and an average life expectancy of no more than 5 years. Its main symptom is progressive muscle weakness, leading to total paralysis. The disease has no cure; however, treatments are available to reduce symptoms, and multidisciplinary follow-up is crucial. Treatment includes medications and, in some cases, surgical interventions. ALS has a higher incidence in individuals between 55 and 75 years old, and the life expectancy after diagnosis varies from 3 to 15 years, depending on the clinical condition. Besides the direct symptoms, ALS can cause secondary clinical manifestations such as sialorrhea, defined as excessive salivation, a common symptom that impacts the patient's quality of life both physically and emotionally. Botulinum toxin type A, derived from the *Clostridium botulinum* bacterium, emerges as a promising therapy for controlling sialorrhea in ALS patients, as it is a minimally invasive treatment, carries low risk, and has practically negligible side effects. Thus, it has proven to be very effective due to its inhibition of acetylcholine (Acetyl-CoA) release at nerve terminals when administered in appropriate doses and locations.

**Keywords:** Amyotrophic Lateral Sclerosis; Botulinum Toxin; Sialorrhea; Symptom; Degenerative Disease.

## 1. **Introdução**

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença degenerativa, crônica, progressiva e rara, ou seja, afeta uma média de 1,3 pessoas para cada 2 mil indivíduos (3). Trata-se ainda de uma condição clínica pouco conhecida, tendo sido citada por JeanMartin Charcot no século XIX, definida como uma depleção de neurônios motores inferiores e superiores. A ELA é uma enfermidade que atinge uma pequena parte da população, pois é diagnosticada a cada 1-2 indivíduos por 100.000 habitantes por ano, na



maioria dos países. A prevalência da ELA é de 5 casos para 100.000, o que justifica a alta taxa de mortalidade da doença (30).

O índice de óbito por causa da ELA é incerto, sabe-se que cerca de 75% das pessoas diagnosticadas com essa patologia morrem até 5 anos após o diagnóstico (3). Por ser uma doença sem cura, o tratamento é sintomático e paliativo, envolvendo áreas multidisciplinares, com o objetivo de melhorar a condição de saúde do portador e retardar a evolução da doença (18). Os principais fatores que levam a morte das pessoas afetadas são referentes a desnutrição, desidratação e as deficiências respiratórias, que são causadas pelo avanço da doença (7).

Segundo o Ministério da Saúde, a ELA, é uma condição que causa danos progressivos e degenerativos ao sistema nervoso, originada em uma paralisia motora permanente. Indivíduos afetados pela doença enfrentam uma perda gradual de habilidades essenciais, como falar, se movimentar, engolir e até mesmo respirar, o que eventualmente leva a uma morte prematura (3).

A incidência da ELA, é superior em pessoas do sexo masculino, a faixa etária que mais prevalece o início dos sintomas está em pacientes entre 55 a 75 anos de idade. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), oferece de forma gratuita assistência medicamentosa, em todo período da doença. Evidências mostram somente um fator conhecido, a hereditariedade, mas ainda existe uma lacuna das maiorias das causas e comportamento de risco (3).

Os sintomas mais comuns desta enfermidade são a fraqueza, a fadiga, além da atrofia muscular, o que restringe a locomoção do paciente, também a instabilidade emocional, fasciculações, disartria, disfagia, sialorreia, além de alterações cognitivas (7).

A sialorreia é definida como salivação excessiva, sendo um sintoma frequente em enfermos com afecções neurológicas, como a ELA, este transtorno é causador de complicações clínicas, funcionais, com consequências físicas e psicossocial, e perda da



qualidade de vida do paciente. A toxina botulínica (TXB) tem um papel terapêutico no tratamento da Sialorreia, segundo alguns estudos, essa neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, possui eficácia quanto a redução da produção de saliva, agindo no seu mecanismo de ação, pelo impedimento de fixação da acetilcolina na membrana, e consequente inibição da liberação na fenda pré-sinápticas das glândulas salivares (29).

A bactéria *Clostridium botulinum* está entre as mais letais, sendo que 7 dos 8 sorotipos imunologicamente conhecidos são neurotoxinas distintas: A - G. Mesmo diante de suas semelhanças estruturais, o local de ação de cada neurotoxina é diferente do outro (28).

Entre as neurotoxinas anteriormente citadas, o sorotipo A é a que se destaca em âmbito acadêmico para propósitos terapêuticos, visto que são necessários mais estudos clínicos bem fundamentados para examinar a aplicação da neurotoxina tipo B, pois este possui menor potência que o sorotipo A, devido a sua clivagem e subsequente ativação em menor proporção. Como resultado, doses maiores em Unidades Internacionais (UI) são necessárias, o que leva a uma maior carga de proteínas e, consequentemente, um maior potencial imunogênico. Pesquisas indicam que pacientes com uma outra patologia exigem uma dose entre 7.500 e 10.000 UI de toxina botulínica do tipo B (TXB-B) para obter um efeito terapêutico razoável. Efeitos terapêuticos semelhantes podem ser alcançados com doses aproximadas de 150 a 200 UI de toxina botulínica do tipo A (TXB-A), isso sugere um fator de conversão na ordem de 40 a 70 vezes para a TXB-B, o que sugere que a utilização deste sorotipo é mais propensa a efeitos adversos (9).

No Brasil, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Atenção Especializada À Saúde em parceria com a Secretaria De Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, emitiu a Portaria Conjunta Nº 05, de 22 de Março de 2022, que regulamenta o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Espasticidade,



onde estabelece a utilização da TXB-A como opção para tratamento sintomático desses tipos de condição clínica e também pontua que apenas esse sorotipo possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Diante destes fatos, levando em conta a importância desta patologia, a carência de estudos quanto ao seu tratamento e a ausência de cura até o momento, a natureza da ELA é extremamente invasiva e desconfortante (10).

Segundo um estudo publicado pelos autores PORTA *et al.* (25) no Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 10 pacientes com sialorreia foram submetidos a injeções de TXB-A, guiadas por um ultrassom nas glândulas da parótida e submandibular bilaterais, em avaliações repetidas em intervalos de até 1 ano, onde concluíram que dos 10 pacientes tratados, 9 tiveram uma melhora significativa na salivagem e 1 não apresentou melhora na evolução sintomática. O resultado mostra uma diminuição de 60,8% de salivagem, sendo que nos pacientes que apresentaram melhoras, não houve nenhuma ocorrência adversa grave e nenhum relato de complicação, sugerindo que a utilização dessa neurotoxina é uma técnica segura e eficaz no tratamento da sialorreia.

Diante do exposto e também por tratar-se de uma condição clínica com alta relevância na Saúde Pública ainda pouco investigado, o presente estudo tem como objetivo discorrer a importância e eficácia, segundo levantamento de dados e comprovações científicas, do uso da toxina botulínica do tipo A no tratamento da sialorreia em pacientes portadores da ELA.

## 2. Metodologia

Esta pesquisa se trata de uma revisão integrativa que buscou analisar pesquisas científicas e relatos de caso a respeito do uso da TXB-A para o controle da sialorreia em portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA).

As bases de dados utilizadas para embasamento e referencial teórico foram: Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em



Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Petrival System Online (MEDLINE), PubMed Central, Scopus, Science Direct, Scielo, The Lancet e Web of Science, com destaque na revisão da importância e eficácia da TXB no tratamento da sialorreia em portadores da ELA, no mecanismo de ação da neurotoxina em contato com o organismo humano e na sua relação com a condição clínica em questão.

Os critérios de inclusão utilizados para seleção de estudos foram a utilização da TXB no tratamento da sialorreia em pacientes com ELA. Estudos experimentais, ensaios clínicos, relatos de casos e revisões sistemáticas foram considerados. Estudos com foco em outras doenças ou tratamentos, assim como com outros assuntos não pertinentes ao tema proposto foram excluídos.

Como limitação para o desenvolvimento deste estudo, estão a heterogeneidade dos estudos incluídos, divergência dos protocolos de tratamento e escassez de estudos específicos relacionados na última década. Os idiomas utilizados para seleção dos estudos foram inglês, espanhol e português, o que abrange um conjunto mais amplo de literatura científica disponível, permitindo uma análise em diferentes perspectivas e contextos relacionados à eficácia da neurotoxina emitida pela bactéria *Clostridium botulinum* no controle da sialorreia em indivíduos com ELA. Poucos estudos de casos foram publicados, e a maioria das amostras são relativamente pequenas, com pouca cobertura, por isso se justifica estudos com poucos casos clínicos e o espaço de tempo das publicações.

De acordo com a plataforma do DESC, que normaliza os descritores chaves, para pesquisas científicas, a nossa pesquisa foi fundamentada nas seguintes palavras-chaves: Esclerose Amiotrófica Lateral, Toxina Botulínica, Sialorreia, Sintoma e Doença Degenerativa, de modo a seguir os padrões regulamentários de pesquisa científica.

Por tratar-se de uma revisão integrativa com base científica, o presente estudo não apresentou implicações éticas que apontassem a necessidade de autorização do



comitê de ética, conforme a Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

### 3. **Resultados e discussão**

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta tanto quanto o corpo celular dos neurônios motores superiores, no córtex, quanto o corpo celular dos neurônios motores inferiores, no tronco encefálico e na medula espinhal. Embora seja considerada rara, a ELA é a doença mais comum da classe do neurônio motor. Uma característica distintiva da ELA é a progressiva fraqueza muscular, que evolui para paralisia completa de todos os músculos do corpo e, apesar de não possuir cura, possui um tratamento visando a redução dos sintomas, sendo fundamental um acompanhamento de uma equipe multidisciplinar. Dentre as principais abordagens médicas para lidar com a doença, destacam-se a administração de medicamentos ou intervenções cirúrgicas, que busca atenuar os sintomas e limitações associadas a essa condição de saúde, com vistas a uma melhora qualidade de vida (CHIEIA, 2010; BROWN; AL-CHALABI, 2017; SANCHO; BOISSON, 2006; ALFARESS *et al.*, 2017 apud ALBUQUERQUE; PERNAMBUCO; LOPES, 2022).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica (PCDT-ELA), do Ministério da Saúde (3), a ELA é caracterizada como doença do neurônio motor (DNM), e está classificada como uma das principais condições neurodegenerativas. É uma doença de condição progressiva que acarreta a degeneração do sistema motor em várias regiões: bulbar, cervical, torácica e lombar. A sua incidência varia consideravelmente na população abrangendo uma faixa de 0,73 a 1,89 casos por 100.000 pessoas por ano, dependendo da região geográfica, sendo mais baixo no sul da Ásia, e mais alto no norte da Europa. Quanto ao Brasil, esta taxa é menor, sendo de 0,58 por 100.000 habitantes por ano e a prevalência de 0,9 a 1,5 por 100.000 habitantes (16), estima-se que no Brasil exista 15 mil pessoas em tratamento atualmente (6).



O PCDT-ELA afirma ainda que idade surge como o fator preditivo mais significativo para o desenvolvimento da doença, com prevalência em indivíduos entre 55 a 75 anos de idade (3).

No momento do surgimento do primeiro sintoma de ELA, acredita-se que mais de 80% dos neurônios motores já tenham sido perdidos. A maioria dos casos, mais de 90% são de natureza esporádica, e a maioria dos casos familiares apresenta herança autossômica dominante, com diversos genes de mutações, segundo os padrões de modificação dos genes dos tipos de ELA existente. Quanto a expectativa de vida média para os pacientes da ELA, é de 3 a 5 anos, e em casos que não necessita de ventilação mecânica prolongada, a taxa de sobrevivência em um período de 10 anos varia de 8% a 16%, com o auxílio do suporte ventilatório, sendo que a sobrevivida pode se estender para até 15 anos (4). A insuficiência respiratória é uma das principais causas de morte no mundo (16)

Foram delineadas onze formas de ELA de origem familiar, compreendendo duas de herança autossômica recessiva, uma com padrão de herança ligada ao sexo, e as demais de herança autossômica dominante. No entanto, apenas cinco genes foram até o momento associados a essa patologia. A ELA 1, a primeira forma documentada, agrupa casos vinculados a mutações no gene SOD1, localizado no cromossomo 21q22.1, apresentando variabilidade na idade de início e progressão, e predominância de herança autossômica dominante. Por outro lado, a ELA 2 representa uma variante de herança autossômica recessiva, manifestando-se na fase juvenil e caracterizando-se por uma evolução gradual. Esta forma está associada a mutações no gene da alsina, situado no cromossomo 2q33. Já a ELA 4 é uma manifestação com padrão de herança autossômica dominante, iniciando-se na fase juvenil e apresentando um curso relativamente lento, devido a mutações no gene da senataxina, localizado em 9q34 (19).





MAGALHÃES & ZATZ (19) pontuam ainda que a ELA 8 é especificamente caracterizada por herança autossômica dominante, com os primeiros sintomas surgindo na fase adulta, entre a terceira e quinta década de vida, e uma progressão notavelmente lenta em comparação com outros subtipos da ELA. Este distúrbio afeta ambos os sexos igualmente, e a mutação associada foi identificada no gene VAPB (Vesicle-Associated Membrane Protein Associated Protein B), localizado em 20q13. Por fim, a Esclerose Lateral Amiotrófica associada à Doença de Parkinson e Demência Frontotemporal (ELA-DP/DFT) é uma variante que se inicia na fase adulta, com herança dominante e foi associada a lesões no locus 17q21 (19).

Além dos sinais e sintomas decorrentes da perda neuronal direta, pacientes apresentam uma gama de manifestações clínicas indiretamente associadas a enfermidade, incluindo alterações psicológicas, do padrão de sono, constipação, excesso de salivação, aumento da densidade de secreções das mucosas, além dos sintomas de hiperventilação crônica e dor. A disfunção de percepção sensorial não se alinha ao diagnóstico da ELA, exceto quando está vinculada a uma outra condição. Ainda que avaliações cognitivas minuciosas possam evidenciar anormalidades em até 50% dos pacientes, a presença de quadros de demência propriamente dita é rara (3).

A ELA ficou mais conhecida por causa do diagnóstico ainda precoce, aos 21 anos de idade, do físico teórico Stephen Hawking, que tem o reconhecimento internacional devido a sua importância para a ciência (O QUE..., 2018). No ano de 2014, uma grande campanha foi amplamente aderida por presidentes, atletas, cantores, estrelas de cinema e da televisão, de várias partes do mundo, e contou com ampla divulgação na internet no intuito de arrecadar doações para o financiamento de pesquisas relacionadas ELA, o que acabou também dando maior popularidade a doença (QUANTO..., 2014).

Indivíduos em estado de saúde adequado normalmente secretam de 1.000 a 1.500 ml de saliva durante um período de 24 horas, a sialorreia pode causar dificuldades



no controle motor oral para a pessoa afetada. Quando a quantidade de saliva produzida ultrapassa a capacidade do indivíduo de direcioná-la da boca até o estômago, podem ocorrer fenômenos como estagnação, vazamento para fora da boca e aspiração, acompanhados de complicações relacionadas à mastigação e articulação (23).

A sialorreia, que se manifesta através da produção excessiva de saliva, é uma ocorrência frequente em bebês, porém diminui ao longo do tempo, normalmente desaparecendo entre os 15 e 36 meses de idade, quando a capacidade de controlar a saliva é adquirida. Como tal, considera-se anormal excesso de salivação após os 4 anos de idade. Além disso, este fenômeno é comumente observado como uma anormalidade em pacientes que enfrentam determinadas condições neurológicas, como é o caso da ELA. A sialorreia acarreta um sintoma desafiador, provocando complicações clínicas e funcionais, sendo que aproximadamente 50% dos pacientes afetados pela doença apresentam distúrbios significativos no controle salivar. (29).

Entre os vários malefícios causados pela sialorreia, destacam-se o prejuízo da função mastigatória e da deglutição (21), o aumento do risco de pneumonia aspirativa e de asfixia devido o acúmulo de saliva na hipofaringe (22), podendo acarretar também infecções periorais, problemas na fala, dificuldade na aspiração salivar, mucosites e irritações cutâneas (15). Esses e outros fatores relacionados a ELA, acabam afetando diretamente condição de vida do paciente em âmbito psicossocial, dificultando sua inclusão e acentuando quadros depressivos, o que interfere negativamente no tratamento e em programas de reabilitação do paciente (23).

A classificação clínica da gravidade da sialorreia é dividida em três categorias distintas, sendo a primeira categoria a mínima, que representa um baixo risco associado de aspiração pulmonar. A categoria moderada envolve a exteriorização de saliva em um grau significativo, resultando na troca de até três babadores ao longo do dia. Por último, a sialorreia é descrita pela expressiva exteriorização da saliva, o que leva à substituição



de mais de três babadores diariamente. Nesta categoria, é consideravelmente alto o risco de aspiração pulmonar (10; 23)

Existem diversas modalidades de intervenção terapêutica empregadas no controle da sialorreia, abrangendo a administração de agentes farmacológicos com propriedades anticolinérgicas, medicamentos voltados para a mitigação do refluxo, emprego de radioterapia, intervenções cirúrgicas e, de maneira mais recente, a aplicação da TXB-A nas glândulas salivares (29).

O primeiro registro de diminuição na produção de saliva causada pela toxina botulínica é remanescente do século XVIII, quando tal efeito foi observado em pacientes afetados pelo botulismo. A utilização inaugural da TXB com a finalidade de tratamento da sialorreia foi documentada no ano de 1997, aplicada em pacientes adultos diagnosticados com ELA (11).

A toxina botulínica tem se revelado como um aliado significativo no tratamento dos pacientes portadores da ELA com o sintoma de sialorreia, em virtude de ser um procedimento pouco invasivo, com possíveis efeitos colaterais locais ou sistêmicos discretos ou nulos. O resultado da intervenção terapêutica com a TXB-A está diretamente correlacionado à localização específica do procedimento e à dosagem empregada (29).

A bactéria *Clostridium botulinum* é capaz de produzir uma toxina responsável pela manifestação da patologia conhecida como botulismo<sup>6</sup>. Algumas das substâncias derivadas desta bactéria, que são causadoras do botulismo, podem ser submetidas a processos de purificação e industrialização. Assim, a toxina inicialmente venenosa é comercialmente designada como toxina botulínica. Este composto é principalmente empregado para a redução de rugas e linhas de expressão facial. Mais recentemente, a Toxina Botulínica vem sendo aplicada não apenas no âmbito estético, mas também

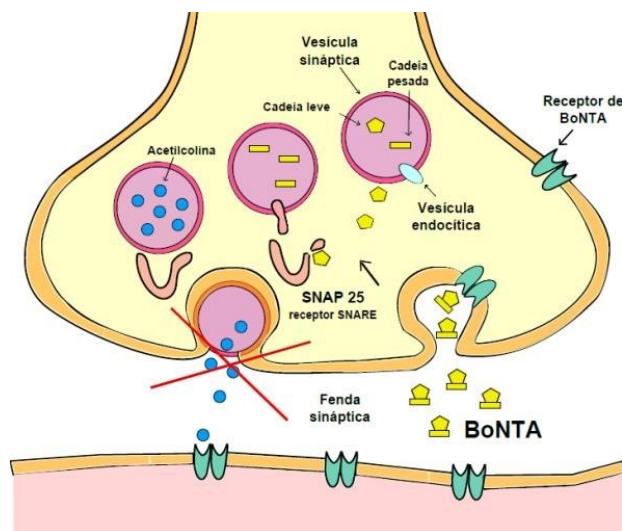
---

<sup>6</sup> O botulismo é uma doença bacteriana grave, não contagiosa, causada pela ação de uma potente toxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, encontrada no solo, nas fezes humanas ou de animais e nos alimentos. (3).

como modalidade terapêutica para o tratamento de sintomas associados a condições degenerativas, tais como a ELA (23).

A toxina botulínica do Tipo A exerce seu efeito por meio da inibição da liberação de acetilcolina (Acetil-CoA) nos terminais nervosos. Quando administrada em doses adequadas, a toxina botulínica do tipo A seletivamente se une aos receptores pré-sinápticos, bloqueando a fusão das vesículas contendo Acetil-CoA com a membrana celular. Essa interação resulta em uma redução na liberação do neurotransmissor Acetil-CoA, o qual é responsável pelo desencadeamento da contração muscular. Ao impedir a liberação de Acetil-CoA, a toxina botulínica do Tipo A efetivamente inibe a ocorrência de contrações musculares excessivas e indesejadas. Este mecanismo de ação demonstra-se particularmente eficaz no contexto do tratamento de condições como a sialorreia (13). A extensão da eficácia da TXB-A oscila entre 2 e 6 meses, sendo que períodos mais prolongados de eficácia estão associados a doses mais elevadas. No entanto, é importante salientar que em situações com doses mais altas, pode haver ocorrência de reações adversas (23).

**Figura 01.** Mecanismo de Ação da toxina botulínica tipo A.



Fonte: XAVIER adaptado de MATAK; LACKOVIC, 31.



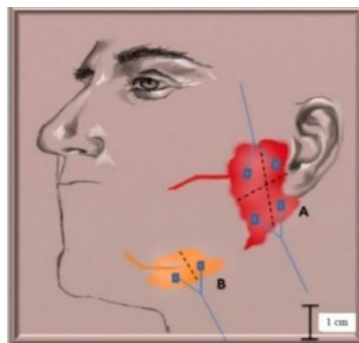
No sistema estomatognático - composto por ossos, músculos, articulações, dentes, lábios, língua, bochechas, glândulas, artérias, veias e nervos, que realizam funções de sucção, mastigação, deglutição, fonoarticulação e respiração (8) - encontramos diversas glândulas salivares responsáveis por produzir cerca de 5% da quantidade total de salivas secretadas pelo nosso organismo. O restante da saliva é produzido pelas glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais. Portanto é importante salientar que o local de aplicação da toxina botulínica influencia diretamente no resultado clínico do procedimento. Estudos mostram que a obtenção dos melhores resultados ocorre quando a toxina botulínica é aplicada nas glândulas parótidas e submandibulares. Essa escolha estratégica é fundamental para alcançar os resultados desejados no tratamento da sialorreia (17).

O método mais seguro de utilização da TXB-A é o guiado pelo ultrassom, pois sua técnica de administração, quando guiada por ultrassonografia, deve ser executada utilizando agulhas de diâmetro reduzido, geralmente menor que 18G. Devido a esta característica, a Sociedade de Radiologia Intervencionista dos Estados Unidos classifica essa técnica como de baixo risco de complicações (11).

Certas glândulas salivares, como a submandibular, não são de fácil acesso por meio da palpação. Portanto, torna-se necessário a orientação da aplicação por meio da ultrassonografia. (23). A utilização do ultrassom para guiar o procedimento proporciona uma visualização direta e em tempo real dos tecidos musculares e glandulares, assim como de suas estruturas circundantes. Esse método pouco invasivo aprimora a segurança e eficácia do procedimento. Durante a administração, a sonda é posicionada sobre a glândula para permitir uma visualização clara da inserção da agulha na cápsula glandular, assim como a disseminação controlada da substância pelo parênquima glandular. Isso assegura que não ocorra uma injeção acidental nos músculos adjacentes, o que poderia resultar em dificuldade de deglutição, além de possíveis complicações locais e sistêmicas (14).

À quantidade de glândulas em que se aplica essa neurotoxina parece influenciar o resultado clínico do procedimento, com os melhores resultados obtidos ao aplicá-la nas glândulas parótidas e submandibulares (11). Quanto à dosagem, estudos variam em suas abordagens. Segundo OLIVEIRA FILHO *et al.* (23), é indicada a utilização de 20UI a 30UI para cada uma das glândulas parótidas, enquanto 10UI são administradas para as glândulas submandibulares. Por sua vez, (11) propõe a aplicação de 30UI em cada glândula parótida e 20UI em cada glândula submandibular.

**Figura 02.** Pontos de aplicação nas glândulas parótidas(A) 2 pontos e submandibular(B) 1 ponto.



**Fonte:** <https://www.jove.com/t/54606/ultrasound-guidedbotulinumtoxininjectionsmethodtreating?language=Portuguese>.

A literatura médica oferece descrições limitadas dos efeitos colaterais associados à toxina botulínica. Quando mencionados, existe uma considerável variação na frequência e gravidade desses efeitos. Um exemplo ilustrativo é fornecido por OLIVEIRA FILHO *et al.*(23), que identifica um único efeito colateral: a alteração na viscosidade da saliva. Entretanto, outros pesquisadores relatam a ocorrência de disfagia leve em até 11,7% dos casos, assim como situações mais graves, incluindo disfagia severa e perda de controle motor da cabeça, em até 4,2% dos pacientes. Apesar da redução do fluxo salivar pós-administração TXB-A, não há registros de comprometimento funcional da saliva ou aumento na carga bacteriana (11). Para alguns autores, o efeito adverso está ligado a doses maiores, que podem ocorrer disfagia e boca seca (23).



A utilização da TXB-A surge como a alternativa mais indicada em comparação a intervenções mais invasivas, como a cirurgia de remoção de uma das glândulas. O uso de medicamentos anticolinérgicos pode acarretar uma variedade de efeitos colaterais, como retenção urinária e cefaleia. Os estudos realizados até o momento corroboraram de forma positiva com a eficácia do tratamento com toxina botulínica do tipo A (23).

Uma análise de revisão da literatura condensou três estudos proeminentes que empregaram TXB-A no tratamento da sialorreia em portadores da ELA. Nos resultados da pesquisa, foi evidenciado que todos esses estudos reportaram resultados positivos ao adotar esse procedimento, sem a manifestação de efeitos colaterais em nenhum deles. Adicionalmente, observou-se uma melhora substancial na hipersecreção salivar, o que ressalta a eficácia deste tratamento como uma abordagem desejável (27).

**Quadro 01.** Resumo dos principais estudos que utilizam toxina botulínica em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.

Autor	Estudo	Participantes	Resultados
Costa CC. et al.	Injections of botulinum toxin into the salivary glands to the treatment of chronic sialorrhoea	22	Redução da sialorreia em todos os casos, 2 pacientes apresentaram pouca redução devido a presença de glândulas multicísticas. Sem efeitos colaterais.
Portes Kp	Aplicação da toxina botulínica em glândulas salivares como tratamento da sialorréia crônica em pacientes com doença neurológica.	10	Melhora aparente no quadro de todos os pacientes, com redução no número de troca de babadores diários. Sem efeitos colaterais.
Manrique D	Application of type A botulinum toxin to reduce saliva in amyotrophic sclerosis lateral.	5	Boa condição de melhora em 4 dos 5 pacientes. Sem efeitos colaterais, 3 permaneceram 4 meses sem queixa.

Fonte: OLIVEIRA FILHO; SILVA; ALMEIDA,(23).

O quadro 01 evidencia a eficácia da TXB-A em pacientes com sialorreia, portadores da ELA, por três diferentes autores, revelando inclusive um indicativo de redução do número de babadores, e sem efeitos colaterais em todos os estudos indicados (10; 21, 23).

#### 4. Conclusão

A ELA é uma doença neurodegenerativa rara, progressiva e sem cura, por isso o tratamento é apenas sintomático, paliativo e, por todo esse conjunto, apresenta desafios



significativos para os pacientes, familiares e a equipe de saúde que os assiste. Destaca-se a alta mortalidade associada a essa condição, com uma média de vida não superior a 5 anos após o diagnóstico, sendo predominante em pessoas do sexo masculino entre 55 a 75 anos de idade. A sialorreia, caracterizada pela produção excessiva de saliva, é um sintoma comum e impactante tanto socialmente quanto fisicamente para os pacientes, está presente em mais de 50% dos portadores diagnosticado com ELA.

O uso da Toxina Botulínica do tipo A (TXB-A) tem se destacado como uma opção terapêutica promissora para o controle da sialorreia em indivíduos com ELA. Este procedimento demonstrou ser eficaz, seguro e minimamente invasivo. A administração precisa e direcionada da TXB-A nas glândulas salivares, especialmente nas parótidas e submandibulares, resultou em redução significativa na produção de saliva, como mostra os estudos, aliviando o sintoma sialorreia.

A utilização da TXB-A mostrou-se eficaz, agindo através da inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, resultando na redução das contrações musculares excessivas. A dosagem e a técnica de aplicação são cruciais para otimizar os resultados clínicos, e a orientação por ultrassom tem se revelado essencial para assegurar a precisão e segurança do procedimento.

A revisão da literatura aponta para uma melhora substancial na condição de saúde dos pacientes com ELA que enfrentam sialorreia, quando submetidos ao tratamento com toxina botulínica. Além disso, os estudos analisados não relataram efeitos colaterais significativos, destacando a segurança desta abordagem terapêutica.

Em vista do impacto positivo observado e da ausência de alternativas terapêuticas igualmente eficazes, seguras e de maior duração, a utilização de TXB-A emerge como uma importante solução, mesmo que temporária e periódica, na diminuição da sialorreia em portadores da ELA. É importante que futuras pesquisas continuem a explorar e a aprimorar esta modalidade de tratamento, visando proporcionar aos pacientes afetados pela ELA uma melhor qualidade de vida e conforto





no enfrentamento dessa condição devastadora, visto a escassez de conteúdo disponível para pesquisa, e muitos com idade de citações superiores a 10 anos.

## 5. Declaração de direitos

O(s)/A(s) autor(s)/autora(s) declara(m) ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declara(m) que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declara(m) respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

## 6. Referências

1. ALBUQUERQUE, K.; PERNAMBUCO, L.; LOPES, L. W. Impacto do tratamento medicamentoso na voz, fala e deglutição de pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão sistemática. *Audiology Communication Research*, v. 27, 2022. Disponível em: DOI: 10.1590/2317-6431-2021-2599. Acesso em: 20 ago. 2023.
2. BRASIL. Ministério Da Saúde. Biblioteca Virtual Em Saúde. VARELLA, D. Botulismo. 2020. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/botulismo/>. Acesso em: 27 nov. 2023.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/ela>. Acesso em: 15 abr. 2023.
4. BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada a Saúde. Portaria Conjunta Nº 13, de 13 de agosto de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt#e>. Acesso em: 20 ago. 2023.



5. BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada a Saúde e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta Nº 5, de 22 de março de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espasticidade. 2022. Disponível em:<  
[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolosclinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-5pcdt\\_espasticidade.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolosclinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-5pcdt_espasticidade.pdf)>. Acesso em: 22 ago. 2023.
6. BRASIL. Senado Federal. Dia 21 de Junho marca luta contra a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). 22 jun. 2023. Disponível em:  
<https://www12.senado.leg.br/tv/programas/cidadania-1/2023/06/dia-21-de-junho-marca-lutacontra-a-esclerose-lateral-amiotrofica-ela>. Acesso em: 14 set. 2023. BRASIL. Ministério da Saúde.
7. BRITO, A. N. A. *et al.* Protocolo Diferenciado para Terapia Nutricional na Esclerose Lateral Amiotrófica. *Revista Brasileira De Ciências Da Saúde*, v. 18, n. 1, p. 79-86, 2014. Disponível em:  
<https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/view/16941>. Acesso em: 19 set. 2023.
8. CASTRO, M. S. J. *et al.* Avaliação das funções orofaciais do sistema estomatognático nos níveis de gravidade de asma. *Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, v. 24, n. 2, p. 119-124, 2012. DOI: 10.1590/S2179-64912012000200005. Acesso em: 27 nov. 2023.
9. COLHADO, O.C.G.; BOEING, M.; ORTEGA, L.B. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. *Revista Brasileira Anestesiologia*, v. 59, n. 3, p. 366-381, jun. 2009. DOI: 10.1590/S0034-70942009000300013. Acesso em: 19 set. 2023.
10. COSTA, C. C.; FERREIRA, J. B. Aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares maiores para o tratamento de sialorréia crônica. *Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço*, v. 37, n. 1, p. 28-31, 2008. Disponível em:



- <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-482639>>. Acesso em: 19 set. 2023.
11. FARENZENA, M. Aplicação de Toxina Botulínica nas Glândulas Salivares de Pacientes Pediátricos Orientada por Ecografia. Tese (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 34-40, 2021. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/230598>>. Acesso em: 14 set. 2023.
  12. FIGUEIREDO CARVALHO, Z. M. *et al.* Esclerose múltipla: conhecer para melhor cuidar. *Cultura de los Cuidados*, n. 26, p. 95-105, 2009. DOI: 10.14198/cuid.2009.26.12. Acesso em: 19 set. 2023.
  13. FRANCISCO FILHO, M. L.; SUGUIHARA, R. T.; MUKNICKA, D. P. Mecanismos de ação e indicações da Toxina Botulínica. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 12, n. 6, p. e15712642223, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i6.42223. Acesso em: 14 set. 2023.
  14. FRANCK, J. B. *et al.* Toxina botulínica para tratamento da sialorreia nos pacientes com doença de Parkinson. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 54, n. 3, p. 16-21, 2018. DOI: 10.46979/rbn.v54i3.21056. Acesso em: 18 ago. 2023.
  15. GARCIA, R. I. D.; LEMOS, E. L. Guia de Doenças e Sintomas. Sialorreia. Hospital Israelita Albert Einstein, 2020. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/sialorreia>. Acesso em: 27 nov. 2023.
  16. HARRIMAN, M. *et al.* Esclerose lateral amiotrófica em Belo Horizonte, Brasil entre 2010 e 2020: um estudo clínico epidemiológico. *Acta Fisiátrica*, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 245-250, 2022. DOI: 10.11606/issn.2317-0190.v29i4a199833. Acesso em: 20 ago. 2023.
  17. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 12ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2013.



18. KIERNAN, M, C. *et al.* Esclerose lateral amiotrófica. *The Lancet*, v. 377, ed. 9769, p. 942-955, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61156-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61156-7). Acesso em: 18 set. 2023.
19. MAGALHÃES, M. L.; ZATZ, M. Aspectos Genéticos da Esclerose Lateral Amiotrófica.
20. *Revista Neurociências*, v. 14, p. 43-47, 2006. DOI: [10.34024/rnc.2006.v14.8769](https://doi.org/10.34024/rnc.2006.v14.8769). Acesso em: 24 out. 2023.
21. MANRIQUE, D. Aplicação de toxina botulínica na redução da saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 71, n. 5, p. 566-569, 2005. DOI: [10.1016/S1808-8694\(15\)31258-1](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31258-1). Acesso em: 27 nov. 2023.
22. MOLLER, E. *et al.* Tratamento da sialorreia grave com a toxina botulínica na esclerose lateral amiotrófica e na doença de Parkinson: eficácia e possíveis mecanismos. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 69, p. 151-157, 2011. DOI: [10.3109/00016357.2010.545035](https://doi.org/10.3109/00016357.2010.545035). Acesso em: 27 nov. 2023.
23. OLIVEIRA FILHO, A. F.; SILVA, G. A. M.; ALMEIDA, D. M. X. Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão da literatura. *Einstein*, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 431-435, 2016. DOI: [10.1590/S1679-45082016RB3594](https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3594). Acesso em: 19 set. 2023.
24. O QUE é a doença E.L.A. A doença que Stephen Hawking lutou contra? Associação Brasileira De Esclerose Lateral Amiotrófica (ABRELA), 2020. Disponível em: <https://www.abrela.org.br/2020/08/25/o-que-e-a-doenca-e-l-a-a-doenca-que-stephen-hawkinglutou-contr/>. Acesso em: 14 set. 2023.
25. PORTA, M. *et al.* Tratamento da sialorreia com injeção de toxina botulínica tipo A guiada por ultrassom em pacientes com distúrbios neurológicos. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 70, ed. 4, p. 538-540, 2001. DOI: [10.1136/jnnp.70.4.538](https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.538). Acesso em: 17 maio 2023.



26. QUANTO o 'desafio do balde de gelo' já arrecadou? BBC NEWS BRASIL, 27 ago. 2014. Disponível em:  
[https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2014/08/140827\\_desafio\\_balde\\_gelo\\_arrecadao\\_lg\\_b](https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2014/08/140827_desafio_balde_gelo_arrecadao_lg_b). Acesso em: 14 set. 2023.
27. SANTOS, M. F. D. *et al.* Aplicação de Toxina Botulínica no tratamento da Sialorreia Crônica em pacientes com doenças neurológicas. *Pubsaúde*, n. 9, a330, 2022. DOI: 10.31533/pubsaude9.a330. Acesso em: 16 jun. 2023.
28. SETLER, P. E. Therapeutic use of botulinum toxins: background and history. *The Clinical Journal of Pain*, v. 18, n. 6, p. 119-124, 2002. DOI: 10.1097/00002508-200211001-00002. Acesso em: 20 jun. 2023.
29. SPOSITO, M. M. M.; TEIXEIRA, S. A. F. Toxina Botulínica Tipo A para tratamento da Sialorréia: revisão sistemática. *Acta Fisiátrica*, v. 20, n. 3, p. 147-151, 2013. DOI: 10.5935/0104-7795.20130024. Acesso em: 19 set. 2023.
30. VAN ES, M. A. *et al.* Esclerose lateral amiotrófica. *The Lancet*, v. 390, p. 2084-2098, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31287-4. Acesso em: 17 mai. 2023.
31. XAVIER, B. Avaliação de potência/teor de toxina botulínica tipo A por métodos cromatográficos e bioensaios. Tese (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, p. 18. 2018. Disponível em:  
[https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/20853/DIS\\_PPGCF\\_2018\\_XAVIER\\_BRUNA.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/20853/DIS_PPGCF_2018_XAVIER_BRUNA.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 27 nov. 2023.