

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

MAURICIO FARENZENA

**APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS SALIVARES DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS ORIENTADA POR ECOGRAFIA**

PORTO ALEGRE

2021

MAURICIO FARENZENA

**APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS SALIVARES DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS ORIENTADA POR ECOGRAFIA**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.  
Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Schweiger.

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Farenzena, Maurício  
APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS  
SALIVARES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS ORIENTADA POR  
ECOGRAFIA / Maurício Farenzena. -- 2021.  
57 f.  
Orientadora: Cláudia Schweiger.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Sialorreia. 2. Toxina botulínica. 3.  
Ultrassonografia. 4. Paralisia cerebral. I. Schweiger,  
Cláudia, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MAURICIO FARENZENA

**APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS SALIVARES DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS ORIENTADA POR ECOGRAFIA**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.  
Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Schweiger.

Porto Alegre, 07 de abril de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Melissa Ameloti Gomes Avelino.

Universidade Federal de Goiás, Goiânia,GO.

---

Prof. Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

---

Dr. Antônio Carlos Maciel.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## **DEDICATÓRIA**

**Dedico esta dissertação a meus pais**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Neiva e Paulo, sou eternamente grato pela educação e carinho recebidos. Seus bons gestos e exemplos são grandes determinantes do que sou.

A meu irmão Marcelo, pelas sugestões e disponibilidade constante.

À minha orientadora, Dra. Cláudia Schweiger, pela possibilidade de participar neste projeto e pela ajuda na construção desta dissertação.

Aos meus colegas do Serviço de Radiologia do HCPA e da ISCMPA, que com sua ajuda, consegui concluir esta tarefa.

A todos os colegas, professores e amigos que direta ou indiretamente contribuíram, e ainda contribuem, em minha formação.

Por fim, agradeço à minha noiva Helena, pelo carinho e suporte constantes, e, sobretudo, por deixar minha vida muito mais feliz.

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a efetividade clínica da aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia no controle da sialorreia, por meio de questionário específico, com tradução e validação para língua portuguesa do Brasil. Além disso, avaliar alterações de imagem secundárias ao procedimento e mudança no perfil de eventos infecciosos respiratórios.

**Materiais e métodos:** Ensaio clínico não randomizado do tipo “antes e depois” com 46 pacientes pediátricos com indicação de tratamento da sialorreia, avaliados pela equipe de Otorrinolaringologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes receberam aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia. Antes e após a intervenção, foram aplicados questionários específicos de avaliação da sialorreia. O aspecto ecográfico e volume das glândulas salivares foi avaliado antes da primeira aplicação e antes da segunda aplicação nos 12 pacientes que foram submetidos à segunda aplicação.

**Resultados:** Quarenta e seis pacientes foram submetidos a aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia. Ocorreu importante redução no impacto clínico da sialorreia, mensurada pela escala *Drooling Impact Scale* (DIS), validada para língua portuguesa do Brasil, após um, três e seis meses da aplicação (52,5 vs. 24,0; 29,5; 33,3,  $p < 0,01$ ). Outras escalas também demonstraram redução significativa na frequência e severidade da sialorreia. Ocorreu redução no percentual de internações hospitalares por infecção respiratória nos doze meses subsequentes da aplicação, quando comparados ao mesmo período previamente a aplicação (86,7 vs. 58,3%,  $p < 0,01$ ). Não ocorreu modificação significativa no aspecto ecográfico ou volume glandular após a aplicação da toxina botulínica. Nenhum evento adverso foi identificado.

**Conclusão:** O controle da sialorreia com aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia mostrou segurança clínica e significativa efetividade, com redução nos casos de internações hospitalares por episódios de infecção respiratória. Nos pacientes em que foram realizadas medidas sequenciais do volume glandular, não se identificou alteração volumétrica ou no aspecto ecográfico das glândulas salivares maiores.

**Palavras – chave:** sialorreia, toxina botulínica, ultrassonografia, paralisia cerebral.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the clinical effectiveness of ultrasound-guided application of botulinum toxin in the control of sialorrhea, through a specific questionnaire, recently translated into Brazilian Portuguese. In addition, to evaluate sonographic image modifications secondary to the procedure and change in the profile of respiratory infectious events.

**Materials and methods:** Non-randomized “before and after” clinical study with 46 pediatric patients with indication for treatment of sialorrhea, evaluated by the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) Pediatric Otolaryngology Unit. The patients received ultrasound-guided application of botulinum toxin. Before and after the intervention, specific questionnaires were applied to evaluate sialorrhea. The sonographic aspect and volume of the salivary glands were assessed before the first application and before the second application in the 12 patients who underwent the second application.

**Results:** Forty-six patients were submitted to ultrasound-guided botulinum toxin application. There was an important reduction in the clinical impact of sialorrhea, measured by the Drooling Impact Scale (DIS) after one, three and six months of the application (52.5 vs. 24.0; 29.5; 33.3,  $p < 0.01$ ). Other scale demonstrated a significant reduction in the frequency and severity of sialorrhea. There was a reduction in the percentage of hospital admissions for respiratory infection in the twelve months after the application of botulinum toxin as compared to the previous equal period (86.7 vs. 58.3%,  $p < 0.01$ ). There was no significant change in the sonographic aspect or glandular volume after the application of botulinum toxin. No adverse effects were observed. **Conclusions:** The control of sialorrhea using ultrasound-guided botulinum toxin showed clinical safety and significant effectiveness, with a reduction in hospital admissions due to episodes of respiratory infection. In patients in which sequential measurements of glandular volume were performed, no change in volume or echogenicity of the major salivary glands were identified.

**Keywords:** sialorrhea, botulinum toxin, ultrasonography, cerebral palsy.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Material para aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia.....	28
<b>Figura 2</b> – Aplicação da toxina botulínica orientada por ecografia.....	28
<b>Figura 3</b> – Esquema demonstrando os pontos de aplicação da toxina botulínica nas glândulas salivares.....	28

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Caracterização da amostra do estudo.....	34
<b>Tabela 2</b> – Resultados clínicos do procedimento.....	35
<b>Tabela 3</b> – Dados das escalas clínicas de mensuração de sialorreia após a primeira aplicação.....	36
<b>Tabela 4</b> – Comparação entre as dimensões e ecogenicidade glandulares.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATB - Antibióticos

CTI – Centro de Terapia Intensiva

DIS – *Drooling Impact Scale*

EP – Erro-padrão.

GEE – Equações de estimativas generalizadas

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LSD – *Least Significant Difference*

PC – Paralisia cerebral

RSSFD – *Rating Scale for Severity and Frequency of Drooling*

SNG – Sonda nasogástrica

SNE – Sonda nasoenteral

U – Unidades

VO – Via oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	15
2.1 SIALORREIA: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.2 IMPACTO CLÍNICO DA SIALORREIA.....	16
2.3 SIALORREIA E QUALIDADE DE VIDA.....	16
2.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA SIALORREIA – ESCALAS.....	17
2.5 TRATAMENTO DA SIALORREIA.....	17
<b>2.5.1 ANTICOLINÉRGICOS</b> .....	17
<b>2.5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO</b> .....	18
<b>2.5.3 TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS</b> .....	18
2.6 FARMACOLOGIA DA TOXINA BOTULÍNICA.....	19
2.7 TOXINA BOTULÍNICA NO CONTROLE DA SIALORREIA.....	19
2.8 APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS SALIVARES ORIENTADA POR ECOGRAFIA.....	20
2.9 ALTERAÇÕES PROVOCADAS PELO USO DA TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS SALIVARES.....	21
2.10 PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA .....	22
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	24
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	25
4.1 GERAIS.....	25
4.2 ESPECÍFICOS.....	25
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	25
5.1 DELINEAMENTO.....	25
5.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	26
5.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	26
5.4 INTERVENÇÕES/LOGÍSTICA DO ESTUDO.....	26
<b>5.4.1 MENSURAÇÃO DAS GLÂNDULAS SALIVARES</b> .....	27
<b>5.4.2 APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA</b> .....	27
<b>5.4.3 CUIDADOS PÓS-PROCEDIMENTO</b> .....	28

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
6.1 ARTIGO.....	30
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÕES.....</b>	<b>43</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO 3.....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXO 4.....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Sialorreia, salivação excessiva ou babação, consiste na perda não intencional de saliva proveniente da boca, comprometendo os lábios, queixo, região cervical, roupas e objetos. Além disso, a sialorreia pode não ser visível exteriorizando-se da boca, mas estar relacionada a aspiração broncopulmonar (sialorreia posterior) (STAMAKI *et al.*, 2008).

Pode ser considerado um fenômeno normal até a completa maturação dos movimentos orofaciais e de deglutição, o que ocorre, em geral, até o segundo ano de vida. Além disso, ocasionalmente, crianças podem apresentar episódios de sialorreia até o sexto ano de vida, durante a troca da dentição (LAL; HOTALING, 2006).

Após os seis anos de idade, a sialorreia costuma estar relacionada, na população pediátrica, a doenças neurológicas que determinam limitação intelectual e/ou incoordenação muscular da deglutição, sobretudo a paralisia cerebral (PC). A PC acomete cerca de 1-5/1000 nascidos vivos e estima-se que até 58% dos pacientes sofram de salivação excessiva (DIAS *et al.*, 2016).

Na maioria dos casos não está relacionado a aumento da produção salivar (hipersalivação), mas sim decorre da disfunção oral motora e distúrbio de sensibilidade intraoral (LAL; HOTALING, 2006).

Além de determinar importante exaustão dos cuidadores, com trocas frequentes de roupas e higienização de objetos, determina lesões cutâneas nos lábios e queixo, desidratação e mau odor (FARIA *et al.*, 2015). Nos casos de sialorreia posterior, a salivação excessiva foi relacionada a eventos de pneumonia aspirativa, internação em Centro de Terapia Intensiva (CTI) e uso de ventilação mecânica (CRYSDALE *et al.*, 2006). A exclusão de atividades sociais é bastante comum com crianças que apresentam salivação intensa, o que prejudica sua autoestima e afeta negativamente seu desenvolvimento psicológico (GONZALEZ-LUIZ *et al.*, 2017).

Além dos dados subjetivos obtidos com pais e cuidadores, existem escalas que são capazes de mensurar o quão significativo é o impacto da salivação excessiva (RASHNOO; DANIEL, 2015).

Não há estratégia consolidada para o manejo dos pacientes pediátricos com salivação excessiva e muitas são as medidas terapêuticas que podem ser empregadas, como terapias não farmacológicas, farmacoterapia, aplicações percutâneas de toxina botulínica e cirurgia (LAL; HOTALING, 2006).

Assim, a avaliação e manejo da sialorreia é complexo e depende da ação de grupos multidisciplinares que podem indicar medidas que variam de acordo com o grau de comprometimento intelectual e neuromuscular dos pacientes, severidade da sialorreia, disponibilidade local de recursos e acessibilidade dos pais e cuidadores (REDDIHOUGH *et al.*, 2010).

O início do uso da toxina botulínica no manejo da sialorreia data da década de 1990 (LOVATO *et al.*, 2017). Seu uso no tratamento da sialorreia é interessante por várias razões, sobretudo na falta de efeito sistêmico significativo, em contraposição ao uso das medicações anticolinérgicas e por ser menos invasivo do que o tratamento cirúrgico (FARIA *et al.*, 2015).

Apesar de estudos demonstrarem eficácia no uso da toxina botulínica no controle da sialorreia, ainda algumas questões precisam ser melhor avaliadas. O uso de escalas específicas, adequadamente validadas podem oferecer dados mais objetivos em relação à resposta ao tratamento. Além disso, ainda não é claro que o uso da ultrassonografia como método de imagem para orientar o procedimento reduz a taxa de complicações e aumente a eficácia. Por fim, ainda não é bem definido que o tratamento da sialorreia com toxina botulínica esteja relacionado a desfechos clínicos como redução na taxa de internação hospitalar.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 SIALORREIA: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA**

Sialorreia consiste na perda não intencional de saliva após os dois anos de idade. Trata-se de uma condição comum em crianças com doenças neurológicas, atingindo até 60% delas, sendo cerca de um terço classificadas como portadoras de formas graves (GREENSMITH *et al.*, 2005; SCHEFFER *et al.*, 2010; ZELLER *et al.*, 2012; REID *et al.*, 2020), sobretudo no grupo

classificado como quadriplegia espástica, onde há pior controle motor (PENA *et al.*, 2009). A causa da sialorreia nestes pacientes não está necessariamente relacionada ao aumento da produção salivar, mas também a mecanismos insuficientes de remoção salivar (SENNER *et al.*, 2004).

## 2.2 IMPACTO CLÍNICO DA SIALORREIA

Além das repercussões sociais, a sialorreia excessiva determina vários problemas clínicos. Erosões cutâneas periorais e infecção fúngica secundária são relatados frequentemente (ALREFAI *et al.*, 2009). A deglutição ineficaz da saliva leva a episódios de aspiração broncopulmonar, que podem causar episódios infecciosos respiratórios (REDDIHOUGH *et al.*, 2010), alguns dos quais com potencial evolutivo para formação de bronquiectasias (CHANG *et al.*, 2013). Casos extremos podem causar desidratação (MONTGOMERY *et al.*, 2016).

## 2.3 SIALORREIA E QUALIDADE DE VIDA

A salivação excessiva determina importante redução na qualidade de vida dos pacientes (internações hospitalares por broncoaspiração) e dos cuidadores (troca frequente de roupas, limpeza constante de objetos). Assim, um dos principais parâmetros na avaliação da sialorreia é o quanto sua redução impacta na qualidade de vida dos pacientes e cuidadores.

A sialorreia faz com que os acometidos sejam evitados por outras pessoas, diminuindo sua autoestima e desenvolvimento das habilidades sociais. Van Hulst *et al.* (2020) demonstrou a melhora da aceitação da criança (devido a menor salivação) por parte de outras crianças e adultos.

Van der Burg *et al.* (2006) também demonstrou que o dano a aparelhos eletrônicos também foi menor após tratamento da salivação excessiva com uso de toxina botulínica.



## 2.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA SIALORREIA – ESCALAS

A mensuração da sialorreia é necessária para a avaliação de terapêuticas instituídas para seu controle (RASHNOO; DANIEL, 2015).

Métodos invasivos estão disponíveis para a quantificação da produção salivar e incluem cintilografia com isótopos radioativos (RASHNOO; DANIEL, 2015) e absorção pelo algodão intraoral (JONGERIUS *et al.*, 2004). Estes métodos têm como principal desvantagem serem invasivos e pouco práticos.

Assim, o uso de métodos qualitativos tornou-se ferramenta interessante e necessária para a avaliação da sialorreia.

Muitas escalas qualitativas/semi-quantitativas estão disponíveis para uso clínico. A escala *Drooling Impact Scale* (DIS, Escala de impacto da Salivação em português) mostrou boa correlação com informações fornecidas por cuidadores (REID *et al.*, 2009) e já teve sua validade e responsividade avaliada em outras línguas (BARD-PONDARRÉ *et al.*, 2020). Está disponível para uso clínico no Brasil, uma vez que foi validada para língua portuguesa (CAVALCANTI *et al.*, 2020).

## 2.5 TRATAMENTO DA SIALORREIA

### 2.5.1 Anticolinérgicos

As medicações anticolinérgicas atuam bloqueando os receptores colinérgicos muscarínicos, reduzindo a produção salivar. Os principais representantes da classe utilizados para controle da sialorreia são hioscina, escopolamina, sulfato de atropina, brometo de ipratrópio e glicopirrolato (VARLEY *et al.*, 2019) e podem ser aplicados por via tópica, intramuscular, intravenosa ou via nebulização (WALSHE *et al.*, 2012).

Poucos estudos buscaram comparar os diferentes representantes do grupo e demonstraram que sua eficácia no controle da sialorreia é semelhante (PARR *et al.*, 2018).

A principal limitação no uso de anticolinérgicos é a alta prevalência de efeitos secundários, que varia entre 10-50% (VARLEY *et al.*, 2019) e incluem, sobretudo, alterações comportamentais (agitação e irritabilidade), constipação, retenção urinária, cefaleia, visão borrada e convulsões (REID *et al.*, 2020). Assim, apesar de eficazes tem alta taxa de abandono de uso devido à presença de efeitos adversos importantes.

### 2.5.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da sialorreia é empregado quando métodos menos invasivos falham (REED *et al.*, 2009). Existe uma grande variedade de procedimentos que incluem ligadura dos ductos salivares, realocação dos ductos salivares ou excisão glandular, sendo os dois últimos mais eficazes, porém com maior taxa de complicações (LAWRENCE; BATEMAN, 2018).

A experiência de tratamento cirúrgico da sialorreia é basicamente composta de séries de caso de grandes centros especializados, produzindo assim evidências de baixa qualidade e grande heterogeneidade, não existindo ainda consenso em relação ao método cirúrgico de eleição (REED *et al.*, 2009).

### 2.5.3 Tratamentos experimentais

Outras terapias ablativas percutâneas já foram investigadas em modelos animais, como injeção percutânea de diferentes substâncias: etanol absoluto (BURCH *et al.*, 2017), oleato de etanolamina (Abbas 2012), bleomicina (GUÇLU *et al.*, 2013). O uso da crioablação de glândulas salivares maiores também já foi demonstrado em porcos (BUETHE *et al.*, 2016). Todos os métodos demonstraram segurança e destruição glandular permanente.

A utilização de radioterapia extracorpórea demonstrou eficácia em pacientes adultos portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de Parkinson (HAWKEY *et al.*, 2016), porém não há estudos demonstrando sua segurança e eficácia na população pediátrica.

## 2.6 FARMACOLOGIA DA TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é uma neurotoxina elaborada pelo *Clostridium botulinum*, um bacilo gram-positivo anaeróbico. São identificadas oito exotoxinas diferentes elaboradas pelo bacilo (A, B, C1, C2, D, E, F e G), sendo os tipos A, B e F as mais potentes (NIGAM; NIGAM, 2010). Somente os tipos A e B estão disponíveis para uso clínico (BASCIANI *et al.*, 2011). No Brasil, estão comercialmente disponíveis apenas marcas de toxina botulínica tipo A.

A toxina botulínica atua bloqueando a liberação da acetilcolina e outros neurotransmissores das vesículas sinápticas (no caso das glândulas salivares, em fibras parassimpáticas pré-sinápticas) (LAKRAJ *et al.*, 2013)

O tempo de latência para início da ação é de 24-72 horas e o efeito dura de 3-4 meses (JOST *et al.*, 2019).

## 2.7 TOXINA BOTULÍNICA NO CONTROLE DA SIALORREIA

O primeiro relato da redução na produção de saliva determinado pela toxina botulínica vem da observação de pacientes com botulismo e data do século XVIII.

A primeira aplicação percutânea da toxina botulínica para controle da sialorreia ocorreu em 1997 (LOVATO *et al.*, 2017) em pacientes adultos com esclerose lateral amiotrófica. O primeiro uso descrito da toxina botulínica para controle da sialorreia em pacientes pediátricos ocorreu em 2001 (PORTE *et al.*, 2014).

Apesar de múltiplos trabalhos, incluindo alguns ensaios clínicos randomizados, já terem demonstrado redução na produção de saliva em pacientes pediátricos, tanto de forma qualitativa quanto quantitativa (Lim *et al.*, 2006; ALREFAI *et al.*, 2007; JONGERIUS *et al.*, 2004), ainda não está definido o protocolo ideal de aplicação (doses, intervalos e uso de métodos de imagem). Além disso, não há estudos demonstrando eficácia do uso da toxina botulínica orientada por ultrassonografia em pacientes pediátricos no Brasil, avaliados com uso de escalas específicas traduzidas para o português.

Diferentes protocolos de aplicação foram testados na literatura e nenhum demonstrou ser superior (RODWELL *et al.*, 2012). Quando comparados os diferentes tipos de toxina botulínica (A e B) não ocorreu diferença significativa no controle da sialorreia (WILKEN *et al.*, 2008).

O número de glândulas em que se aplica a toxina botulínica parece relacionar-se diretamente com o resultado clínico do procedimento, sendo o melhor resultado obtido com injeção nas glândulas parótidas e submandibulares (RESTIVO *et al.*, 2018)

Normalmente o tempo de duração do efeito é de quatro meses (MONTGOMERY *et al.*, 2014).

A dose total de toxina botulínica utilizada varia entre os diferentes estudos. Em revisão sistemática publicada por Rodwell *et al.* (2012), a dose mediana total foi de 70U (10-100U), sendo a dose por glândula estima em 25U ou 2U/Kg.

O protocolo descrito por Alvarenga *et al.* (2016) descreve o uso de 30U em cada glândula parótida e 20U em cada glândula submandibular.

A dose para obtenção de máxima redução no volume salivar com perfil de parafeitos tolerável ainda não foi identificada (VASHISHTA *et al.*, 2012).

## 2.8 APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS SALIVARES ORIENTADA POR ECOGRAFIA

A ultrassonografia pode ser utilizada como primeiro estudo de imagem na identificação das estruturas cervicais superficiais devido a sua capacidade em gerar imagens de alta resolução espacial. Assim, o uso dela para guiar procedimentos intervencionistas é atraente pelo seu baixo custo, ampla disponibilidade e ausência de radiação ionizante.

Na aplicação de toxina botulínica orientada por ultrassonografia garante-se que não serão atingidos órgãos não-alvo, o que pode acarretar complicações e reduzir a efetividade da intervenção.

A posição das glândulas salivares costuma ser diferente dos marcos anatômicos superficiais de aplicação e ser variável com peso e idade dos pacientes (LOENS *et al.*, 2019).

So *et al.* (2017) comparam a acurácia da aplicação de corantes em glândulas salivares de cadáveres com e sem a utilização de orientação ultrassonográfica. Maior acurácia foi obtida nas aplicações guiadas por imagem nas glândulas submandibulares (50% vs. 91,67%,  $p = 0,025$ ) e glândulas parótidas (79,17 vs. 95,83%,  $p = 0,081$ ), esta última sem significância estatística. Os principais locais não-alvo de aplicação da toxina botulínica não-orientada por imagem foram o tecido celular subcutâneo e os músculos mastigatórios, o que pode prejudicar ainda mais o controle salivar (SO *et al.*, 2016).

Outros estudos demonstraram maior acurácia e menor taxa de complicações quando a ultrassonografia é utilizada na aplicação da toxina botulínica (DOGU *et al.*, 2004), a maior parte das quais de manejo ambulatorial (LUNGREN *et al.*, 2016).

## 2.9 ALTERAÇÕES PROVOCADAS PELO USO DE TOXINA BOTULÍNICA NAS GLÂNDULAS SALIVARES

Evidências apontam que não há diferença nas dimensões das glândulas salivares maiores de pacientes normais e aqueles com salivação excessiva (CARDONA *et al.*, 2015a).

Poucos estudos avaliaram o impacto do uso da toxina botulínica nas glândulas salivares maiores. Cardona *et al.* (2015b) demonstrou redução nas dimensões glandulares submandibular e parotídea após, pelo menos, três aplicações de toxina botulínica para o controle da sialorreia.

Alterações histopatológicas significativas não foram identificadas em estudo que comparou glândulas submandibulares excisadas após, pelo menos, quatro aplicações de toxina botulínica com glândulas que nunca sofreram aplicação da substância (MOSSERI *et al.*, 2016).

## 2.10 PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

As complicações do uso da toxina botulínica no tratamento da sialorreia podem ser divididos em dois grupos: (i) relacionados à aplicação *per se*; (ii) relacionados a efeitos secundários da toxina botulínica.

O procedimento de aplicação da toxina botulínica orientada por ultrassonografia é realizado com agulhas de fino calibre (menor de 18G) e por isso classificado pela *Society of Interventional Radiology* como de baixo risco de complicações (CARDELLA *et al.*, 2009). Assim, espera-se que a taxa de complicações maiores (aquelas que determinam internação hospitalar ou terapêutica específica) seja menor de 0,1-2% dos casos.

Complicações menores como febre, dor e eritema locais podem ocorrer em aproximadamente 20% dos casos, sendo em geral são autolimitados (ONG *et al.*, 2009).

Já os efeitos secundários da aplicação da toxina botulínica têm maior enfoque na literatura (apesar de pouco descritos) e são mencionados em frequência e escala de gravidade variados.

Chang *et al.* (2013) encontraram uma taxa de complicações de até 15,8% em sua série de pacientes. Episódios de disfagia leve foram relatados em até 11,7% dos pacientes e casos de disfagia grave e perda do controle motor da cabeça ocorreram em até 4,2% dos pacientes.

Outros autores relatam aumento da frequência de infecções respiratórias em até 5% dos pacientes, piora nos movimentos mastigatórios e de deglutição em até 30% dos pacientes e piora da fala em até 17% dos pacientes (RODWELL *et al.*, 2012).

Raros autores relatam eventos adversos raros em seus estudos (como paralisia motora e piora da fala, aproximadamente 1% dos casos) e com resolução espontânea na totalidade dos casos (SHARIAT-MADAR *et al.*, 2016).

Uma preocupação frequente após a aplicação de toxina botulínica é a modificação da qualidade e quantidade da saliva produzida, o que traria impacto na saúde oral dos pacientes. Entretanto, apesar da redução do fluxo salivar, não

foi identificada perda da funcionalidade da saliva ou mesmo aumento no número de bactérias potencialmente causadoras de cáries (TIIGIMAE-SAAR *et al.*, 2016).

O número de glândulas tratadas não parece influenciar a ocorrência de eventos adversos (RESTIVO *et al.*, 2018).

Quando comparado com o tratamento padrão com drogas anticolinérgicas (escopolamina), o uso da toxina botulínica causou efeitos secundários mais infrequentes e menos sérios (JONGERIUS *et al.*, 2004).

### 3 JUSTIFICATIVA

A aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia nas glândulas salivares maiores é protocolo assistencial e é oferecida aos pacientes atendidos pela equipe de Otorrinolaringologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O protocolo utilizado (dose, frequência e modo de aplicação) é baseado nas melhores evidências científicas atuais.

Assim, faz-se necessária a avaliação objetiva deste procedimento em nossa população específica, formada em sua totalidade de pacientes neuropatas graves, quantificando-se a redução na sialorreia e seu impacto clínico, bem como comparar estes resultados com o de outras populações. Além disso, faz-se necessária a avaliação dos efeitos secundários, complicações do procedimento e eventuais alterações anatômicas e funcionais glandulares.



## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GERAL

Avaliar o efeito da aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia nas glândulas salivares em pacientes pediátricos com sialorreia atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### 4.2 ESPECÍFICOS

- Mensurar a redução na produção salivar após aplicação orientada por ecografia da toxina botulínica – através da escala DIS, validada para a língua portuguesa do Brasil, que quantifica a redução da sialorreia e também seu impacto na vida dos pacientes e cuidadores. Os pacientes também foram avaliados com a *Rating Scale for Severity and Frequency of Drooling* (RSSFD), traduzida a partir da original.
- Comparar as taxas de internação hospitalar por broncopneumonia antes (no período de um ano) e após a aplicação da toxina botulínica.
- Descrever os achados ultrassonográficos das glândulas salivares pré e pós aplicação da toxina botulínica, incluindo suas dimensões e ecogenicidade.
- Descrever complicações relacionadas à aplicação da toxina botulínica.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO

O estudo realizado foi um ensaio clínico não randomizado do tipo “antes e depois”.

## 5.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos todos os pacientes pediátricos (de zero até 18 anos de idade) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, atendidos entre abril de 2018 até março de 2019 que foram avaliados pelo serviço de Otorrinolaringologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tiveram indicação clínica de tratamento da sialorreia com aplicação de toxina botulínica: pacientes com pneumonias de repetição e com salivação profusa. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um hospital federal terciário situado na cidade de Porto Alegre, RS.

## 5.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO

As variáveis demográficas coletadas foram data de nascimento, sexo, peso, altura. As variáveis relacionadas a história médica pregressa coletadas foram tipo de parto, APGAR, comorbidades, uso prévio de terapia específica para sialorreia (anticolinérgicos, cirurgia), via alimentar, uso de traqueostomia, história de internações prévias (tempo de internação e uso de antibióticos).

As variáveis referentes a aplicação da toxina botulínica (antes e após) foram marca utilizada, dose (em U), data da aplicação, volumes glandulares, aspecto ecográfico glandular, escores de mensuração de resposta terapêutica (RSSFD e DIS), número de infecções respiratórias, número de internações hospitalares, uso de antibióticos.

## 5.4 INTERVENÇÕES/ LOGÍSTICA DO ESTUDO

No momento da indicação da aplicação da toxina nas glândulas salivares, os cuidadores eram entrevistados e respondiam ao questionário (ANEXOS 1,2 e 3). Todos os cuidadores assinaram termo de consentimento livre e informado antes da inclusão no estudo (ANEXO 4). Devido às características da população estudada, não foi possível a aplicação de termo de assentimento. O estudo foi

aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e registrado na Plataforma Brasil.

No momento do procedimento, as seguintes intervenções foram realizadas:

#### 5.4.1 Mensuração das glândulas salivares

As glândulas salivares maiores (parótidas e submandibulares) foram medidas em três eixos perpendiculares ( $x$ ,  $y$  e  $z$ ) com transdutores ultrassonográficos destinados a avaliação de estruturas superficiais (7,5-10MHz). O volume glandular ( $V$ ) foi calculado através da fórmula  $V = x * y * z * 0,52$ , fornecido automaticamente pelo equipamento de ultrassonografia.

Além disso, o aspecto ultrassonográfico glandular também foi avaliado e descrito em duas categorias: homogêneo (usual) ou heterogêneo, de acordo com a experiência do médico radiologista investigador (ANEXO 3).

#### 5.4.2 Aplicação da toxina botulínica

A aplicação da toxina botulínica obedeceu a técnica asséptica, com orientação ultrassonográfica simultânea e uso de agulhas de fino calibre (inferior a 18G) (FIGURAS 1 e 2).

A dose utilizada foi semelhante à descrita por Jost *et al.* (2019), equivalente a até 10U toxina botulínica/kg de peso do paciente, diluídos em 2ml de solução fisiológica 0,9%. Pacientes maiores de 10kg tiveram aplicação da 100U. As doses foram divididas da seguinte forma: 60% do volume total aplicados nas glândulas parótidas e 40% do volume total aplicados nas glândulas submandibulares. Normalmente, a aplicação se dava em três pontos nas glândulas parótidas e dois pontos nas glândulas submandibulares (FIGURA 3).

Todos os procedimentos ocorreram em ambiente cirúrgico ou de terapia intensiva, com sedação conduzida por médicos anesthesiologistas (preferencialmente inalatória) ou intensivistas (em geral venosa), respectivamente.

**Fig. 1** – Material para aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia.



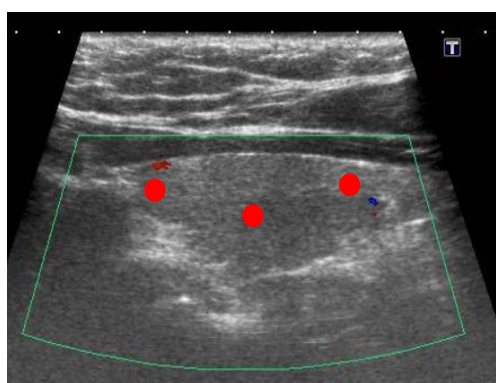
Fonte: Própria.

**Fig. 2** – Aplicação da toxina botulínica orientada por ecografia.

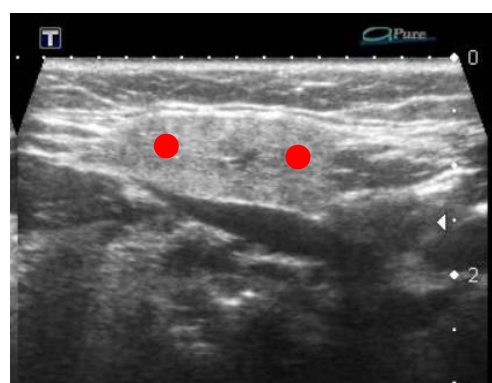


Fonte: Própria.

**Fig. 3** – Os pontos vermelhos demonstram os pontos de aplicação da toxina botulínica, nas glândulas parótidas (a) e submandibulares (b).



a.



b.

Fonte: Própria.

### 5.4.3 Cuidados pós-procedimento

Imediatamente após a aplicação, estudo ultrassonográfico da região cervical foi realizado para avaliação de possíveis complicações (hematomas musculares, dissecções/hematomas parietais vasculares, por exemplo). Além disso, os cuidadores eram orientados a entrarem em contato com a equipe assistente ou procurarem a emergência do HCPA se houvesse qualquer suspeita de complicações relacionadas à aplicação, como edema ou hiperemia locais, dor, febre, dificuldade de mastigação e/ou dificuldade de deglutição.

O seguimento pós procedimento era realizado um, três e seis meses após a aplicação e consistia na aplicação dos questionários padrão, avaliando escalas específicas de mensuração da sialorreia (DIS e RSSFD), aspectos clínicos (uso de antibióticos, número de infecções respiratórias e número de internações hospitalares). A aplicação dos questionários foi realizada durante as consultas de seguimento ou por contato telefônico realizado por algum membro do serviço ou pelo investigador. Alguns pacientes, que não tiveram indicação clínica de reaplicação após o sexto mês, também foram avaliados no décimo segundo mês.

## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para a comparação dos parâmetros ao longo do tempo, o modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) em conjunto com o teste *Least Significant Difference* (LSD) foram utilizados. De acordo com o tipo de variável e distribuição dos dados, diferentes modelos foram aplicados: linear (variável com distribuição normal), gama (variável com distribuição assimétrica) ou binomial (categórica dicotômica). O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 ARTIGO

#### **TÍTULO**

Aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares de pacientes pediátricos orientada por ecografia

#### **RESUMO**

**Objetivos:** Avaliar a efetividade clínica da aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia no controle da sialorreia, por meio de questionário específico, com tradução específica para língua portuguesa do Brasil. Além disso, avaliar alterações de imagem secundárias ao procedimento e mudança no perfil de eventos infecciosos respiratórios.

**Materiais e métodos:** ensaio clínico não randomizado do tipo “antes e depois” com pacientes pediátricos com indicação de tratamento da sialorreia, avaliados pela equipe de Otorrinolaringologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes receberam aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia. Antes e após a intervenção, foram aplicados questionários específicos de avaliação da sialorreia. O aspecto ecográfico e volume das glândulas salivares foi avaliado antes da primeira aplicação e antes da segunda aplicação nos 12 pacientes que foram submetidos à segunda aplicação.

**Resultados:** Quarenta e seis pacientes foram submetidos a aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia. Ocorreu importante redução no impacto clínico da sialorreia, mensurada pela escala DIS após um, três e seis meses da aplicação (52,5 vs. 24,0; 29,5; 33,3,  $p < 0,01$ ). Ocorreu redução no percentual de internações hospitalares por infecção respiratória nos doze meses subsequentes da aplicação, quando comparados ao mesmo período previamente a aplicação (86,7 vs. 58,3%,  $p < 0,01$ ). Não ocorreu modificação significativa no aspecto ecográfico ou volume glandular após a aplicação da toxina botulínica. Não houve efeitos adversos relacionados à aplicação da toxina botulínica.

Conclusões: A aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia para controle da sialorreia mostrou segurança clínica e significativa efetividade, com redução nos casos de internações hospitalares por episódios de infecção respiratória. Nos pacientes em que foram realizadas medidas sequenciais do volume glandular, não se identificou alteração volumétrica ou no aspecto ecográfico das glândulas salivares maiores. Nenhuma complicação ou evento adverso relacionado ao procedimento foi identificado.

## INTRODUÇÃO

Sialorreia, salivação excessiva ou babação, consiste na perda não intencional de saliva proveniente da boca, comprometendo os lábios, queixo, região cervical, roupas e objetos. Além disso, pode estar relacionada à aspiração broncopulmonar (sialorreia posterior) (STAMAKI *et al.*, 2008).

Pode ser considerado um fenômeno normal até a completa maturação dos movimentos orofaciais e de deglutição, o que ocorre, em geral, até o segundo ano de vida ou mesmo ser isolado até a troca da dentição (LAL; HOTALING, 2006).

Quando patológica, costuma estar relacionada a doenças neurológicas que determinam limitação intelectual e/ou incoordenação muscular da deglutição, sobretudo a paralisia cerebral (PC).

Além de determinar importante exaustão dos cuidadores, com trocas frequentes de roupas e higienização de objetos, determina lesões cutâneas nos lábios e queixo, desidratação e mau odor (FARIA *et al.*, 2015). Nos casos de sialorreia posterior, a salivação excessiva está relacionada a eventos de pneumonia aspirativa (CRYSDALE *et al.*, 2006). A exclusão de atividades sociais é bastante comum com crianças afetando negativamente seu desenvolvimento (GONZALEZ-LUIZ *et al.*, 2017).

A avaliação e manejo da sialorreia são complexos e dependem da ação de grupos multidisciplinares que podem indicar medidas que variam de acordo com o grau de comprometimento intelectual e neuromuscular dos pacientes, severidade da sialorreia, disponibilidade local de recursos e acessibilidade dos pais e cuidadores (REDDIHOUGH *et al.*, 2010).

Não há estratégia consolidada para o manejo dos pacientes pediátricos com salivação excessiva e muitas são as medidas terapêuticas que podem ser empregadas, como terapias não farmacológicas, farmacoterapia, aplicações percutâneas de toxina botulínica e cirurgias (LAL; HOTALING, 2006).

O início do uso da toxina botulínica no manejo da sialorreia data da década 1990 e é interessante por várias razões, sobretudo na falta de efeito sistêmico significativo, em contraposição ao uso das medicações anticolinérgicas e por ser menos invasivo do que o tratamento cirúrgico (FARIA *et al.*, 2015).

Apesar de estudos demonstrarem eficácia no uso da toxina botulínica no controle da sialorreia (LIM *et al.*, 2016; ALREFAI *et al.*, 2007; JONGERIUS *et al.*, 2004), ainda algumas questões precisam ser melhor avaliadas. O uso de escalas específicas, adequadamente validadas podem oferecer dados mais objetivos em relação à resposta ao tratamento. Além disso, ainda não é claro que o uso do ultrassom como método de imagem para orientar o procedimento reduza a taxa de complicações e aumente a eficácia. Por fim, ainda não é bem definido que o tratamento da sialorreia com toxina botulínica esteja relacionado a desfechos clínicos como redução na taxa de internação hospitalar.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Ensaio clínico não randomizado do tipo “antes e depois”, incluindo pacientes pediátricos com indicação de tratamento da sialorreia (por pneumonias de repetição e/ou salivação profusa) atendidos pelo Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, avaliados entre abril de 2018 e março de 2019.

Todas as aplicações da toxina botulínica foram realizadas por radiologista intervencionista, com técnica asséptica, com agulha fina, sob orientação ecográfica, com transdutor de alta frequência (superior a 7,5MHz). Os procedimentos transcorreram sob sedação realizada por médicos anestesiólogos ou intensivistas pediátricos. A dose aplicada total aplicada foi diluída em 2ml de solução fisiológica e baseada no peso do paciente: em pacientes com peso igual ou superior a 10Kg foram utilizadas 100U; em pacientes com peso inferior, a dose utilizada foi igual a 10U/Kg. Em ambos os



casos a proporção foi de 60% do volume em glândulas parótidas e 40% nas submandibulares. Foram utilizadas as marcas Prosigne®, Botox®, Botulift® e Botulim®.

Foi aplicado questionário padrão (que avaliou aspectos clínicos e escalas de sialorreia) antes do procedimento e no período de um, três e seis meses após a aplicação. Alguns pacientes foram seguidos até o décimo segundo mês após a aplicação. Mensuração do volume e aspecto ecográficos glandulares foi obtido antes de cada aplicação, determinados pelo médico radiologista que realizava o estudo ultrassonográfico. O questionário foi respondido por pais ou cuidadores, que assinaram termo de consentimento livre e informado antes do procedimento.

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para a comparação dos parâmetros ao longo do tempo, o modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) em conjunto com o teste *Least Significant Difference* (LSD) foram utilizados. De acordo com o tipo de variável e distribuição dos dados, diferentes modelos foram aplicados: linear (variável com distribuição normal), gama (variável com distribuição assimétrica) ou binomial (categórica dicotômica). O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

## **RESULTADOS:**

O tratamento com toxina botulínica para controle da sialorreia foi realizado em 46 pacientes, 12 dos quais foram submetidos também a uma segunda aplicação no período do estudo.

As características dos pacientes encontram-se na tabela 1. A mediana de idade dos pacientes foi de 3,5 anos, sendo 52,2% dos pacientes do sexo feminino.

A maior parte dos pacientes teve parto normal (60,5%), com idade gestacional mediana estimada em 39 semanas.

Em relação às comorbidades, as mais comuns foram a neurológica (90%), pulmonar (aproximadamente 20%) e gastrointestinal (13%). A maior parte dos pacientes não tinham diagnóstico sindrômico genético (60,9%).

Aproximadamente 37% haviam sido tratados previamente com toxina botulínica para controle da sialorreia, porém, sem orientação ecográfica. O tratamento prévio com drogas anticolinérgicas ocorreu em aproximadamente 15% dos casos.

A via alimentar mais comum era a gastrostomia (47,8%), seguida pelo uso da sonda digestiva, em cerca de 41%. Apenas 10,9% dos pacientes utilizavam a via oral exclusiva.

Cerca de 35% dos pacientes utilizavam traqueostomia.

Tabela 1 – Caracterização da amostra do estudo.

<b>Variáveis</b>	<b>Amostra total (n=46)</b>
<b>Idade na 1ª aplicação (anos) – mediana (P25-P75)</b>	3,5 (1,9 – 13,1)
<b>Sexo – n(%)</b>	
Feminino	24 (52,2)
Masculino	22 (47,8)
<b>Tipo de parto* – n(%)</b>	
Normal	26 (60,5)
Cesárea	17 (39,5)
<b>Idade Gestacional (semanas) – mediana (P25 – P75)</b>	39 (36 – 40)
<b>Apgar 1º minuto – mediana (P25 – P75)</b>	8 (4 – 8)
<b>Apgar 5º minuto – mediana (P25 – P75)</b>	9 (6,5 – 9)
<b>Comorbidades** – n(%)</b>	
Não	1 (2,2)
Neurológica	41 (89,1)
Cardíaca	2 (4,3)
Gastrointestinal	6 (13,0)
Pulmonar	9 (19,6)
Endocrinológica	5 (10,9)
Osteomuscular	4 (8,7)
Urológica	2 (4,3)
<b>Sindrômico – n(%)</b>	
Não	28 (60,9)
Sim	18 (39,1)
<b>Tratamentos prévios – n(%)</b>	

Anticolinérgico	7 (15,2)
Toxina botulínica	17 (37,0)
<b>Peso (kg) – mediana (P25 – P75)</b>	16 (10 – 27,5)
<b>Via alimentar – n(%)</b>	
VO	5 (10,9)
SNG/SNE	19 (41,3)
Gastrostomia	22 (47,8)
<b>Traqueostomia – n(%)</b>	
Não	30 (65,2)
Sim	16 (34,8)

\* Em três casos não constava essa informação (6,5%); \*\* questão de múltiplas respostas

As marcas utilizadas foram Prosigne® (78,9%), Botox ® (13,2%), Botulift® (5,3%), Botulim® (2,6%). Em caso de uma segunda aplicação, não necessariamente a mesma marca foi utilizada. Aproximadamente 85% dos pacientes utilizaram a dose máxima (equivalente à 100U).

A tabela 2 mostra as taxas de internação hospitalar por infecção respiratória no período de um ano antes e um ano após a aplicação da toxina botulínica na população (86,7% x 58,3%,  $p < 0,001$ ). Houve redução na ocorrência geral de episódios de infecção respiratória (incluindo aqueles com tratamento ambulatorial e hospitalar) e no uso de antibióticos para tratamento de infecções respiratórias, mas estes desfechos não apresentaram significância estatística.

Tabela 2 – Resultados clínicos do tratamento.

Variáveis	Pré	12 meses	P
	nº casos/ amostra total (%)	nº casos/ amostra total (%)	
<b>Internação<sup>a</sup></b>	39/45 (86,7)	7/12 (58,3)	<0,001
<b>Infecção Respiratória<sup>b</sup></b>	32/45 (71,1)	5/11 (45,5)	NS
<b>Uso de ATB<sup>c</sup></b>	39/45 (86,7)	7/12 (58,3)	NS

<sup>a</sup>Por infecção respiratória; <sup>b</sup> infecção respiratória geral; <sup>c</sup> para tratamento de infecção respiratória. ATB, antibióticos.

Na tabela 3, encontram-se os escores dos questionários de sialorreia aplicados aos pais e cuidadores. Os quesitos frequência e severidade da escala RSSFD e a escala DIS tiveram redução significativa nos tempos de um, três e

seis meses após a aplicação da toxina botulínica, com retorno ao valor basal no período de um ano após a aplicação.

Quando analisados grupos específicos, o uso de traqueostomia ou via alimentar não-oral (sonda digestiva ou gastrostomia) não determinaram diferente comportamento ao tratamento com toxina botulínica.

O percentual de falha clínica foi de 10,9%, e corresponde àqueles pacientes que foram julgados não respondedores pelo médico otorrinolaringologista, baseado na percepção subjetiva dos pais. A totalidade destes pacientes foi submetida a procedimentos cirúrgicos para o controle da sialorreia/aspiração traqueobrônquica (separação laringotraqueal ou submandibulectomia com ligadura de ductos parotídeos).

Tabela 3 – Dados das escalas clínicas de mensuração de sialorreia após a primeira aplicação.

Variáveis	Pré (n=46)	1 mês (n=45)	3 meses (n=42)	6 meses (n=38)	12 meses (n=14)	p
	Média±EP	Média±EP	Média±EP	Média±EP	Média±EP	
<b>RSSF</b>						
Severidade	4,07 ± 0,19 <sup>c</sup>	2,09 ± 0,18 <sup>a</sup>	2,50 ± 0,22 <sup>b</sup>	2,47 ± 0,24 <sup>ab</sup>	3,86 ± 0,26 <sup>c</sup>	<0,001
Frequência	3,52 ± 0,11 <sup>b</sup>	2,22 ± 0,16 <sup>a</sup>	2,36 ± 0,17 <sup>a</sup>	2,42 ± 0,19 <sup>a</sup>	3,14 ± 0,28 <sup>b</sup>	<0,001
<b>DIS</b>	52,5 ± 2,3 <sup>c</sup>	24,0 ± 2,5 <sup>a</sup>	29,5 ± 3,4 <sup>ab</sup>	33,3 ± 3,6 <sup>b</sup>	47,3 ± 6,2 <sup>c</sup>	<0,001

<sup>a,b,c</sup> Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 5% de significância. EP, erro-padrão; RSSFD, *Rating Scale for Severity and Frequency of Drooling*; DIS, *Drooling Impact Scale*.

Na tabela 4, foram comparados os volumes glandulares após a primeira e antes da segunda aplicação da toxina botulínica, não se observando alteração significativa no volume glandular parotídeo ou submandibular. Além disso, não houve alteração significativa na ecogenicidade glandular entre as aplicações.

Tabela 4 – Comparação entre as dimensões e ecogenicidade glandulares.

Variáveis	Antes da 1ª aplicação (n=44)	Antes da 2ª aplicação (n=12)	P
	Média ± EP	Média ± EP	
Volume da glândula parótida direita*	3,66 ± 0,31	4,25 ± 0,25	0,135
Volume da glândula parótida esquerda*	3,51 ± 0,34	3,94 ± 0,43	0,415
Volume da submandibular direita*	3,19 ± 0,43	2,73 ± 0,30	0,372
Volume da submandibular esquerda*	3,07 ± 0,32	3,17 ± 0,37	0,839
Ecogenicidade das glândulas- n (%)			0,051
Homogênea	38 (88,4)	7 (58,3)	
Heterogênea	5 (11,6)	5 (41,7)	

\* em cm<sup>3</sup>. EP, erro-padrão.

Não foi observada nenhuma complicação maior ou menor relacionada ao procedimento ou mesmo efeito adverso sistêmico relacionada à toxina botulínica.

## DISCUSSÃO:

O presente estudo é o primeiro a utilizar da mensuração na resposta ao tratamento com toxina botulínica da sialorreia através da *Drooling Impact Scale* (DIS), escala publicado originalmente por Reid *et al.* (2009) e validada para a língua portuguesa brasileira pelo nosso grupo (CAVALCANTI *et al.*, 2020).

Reid *et al* (2013) avaliaram a resposta do tratamento da sialorreia com toxina botulínica e determinaram que 13,6 pontos de redução correspondem a impacto clínico significativo medido pela DIS. No nosso estudo, a redução média em pontos na escala DIS foi superior a esse limite um, três e seis meses após a aplicação, sendo respectivamente igual a 28,5, 23 e 19,2 pontos.

Nosso estudo também aferiu a resposta ao tratamento com a escala RFFS, obtendo melhora significativa nos quesitos frequência e severidade,

semelhante ao obtido por Alrefai *et al.* (2009). Apesar de ainda não validada para a língua portuguesa, a escala é de simples aplicação e avaliação.

A duração de efeito da toxina botulínica descrita em estudos prévios é variável, com médias oscilando entre três (PETRACCA *et al.*, 2015) e seis meses (SCHROEDER *et al.*, 2012). Na nossa população, durante o período do estudo foi observado, por meio de questionário respondidos por cuidadores, que o retorno ao nível basal de sialorreia ocorre aproximadamente 6 a 8 meses após a aplicação da toxina botulínica. Esta percepção subjetiva dos cuidadores foi confirmada pelo retorno aos níveis basais da pontuação da escala DIS no décimo segundo mês após a aplicação.

Além da redução na troca diária de roupas e melhora da interação social (medidos pelo DIS), um dos efeitos mais desejados no tratamento da sialorreia é a redução nos episódios de aspiração traqueobrônquica e consequente dano estrutural pulmonar (MONTGOMERY *et al.*, 2016).

Faria *et al.* (2015) demonstraram redução nos dias de internação hospitalar (inclusive em unidades de terapia intensiva) e de uso de antibióticos (para tratamento de infecções respiratórias).

Nosso estudo demonstrou redução de 28,4% na incidência de internações hospitalares por infecção respiratória. Mesmo sem significância estatística, os percentuais de uso de antibióticos para tratamento de infecções respiratórias e de infecções respiratórias também foram menores.

Não existe consenso em relação à dosagem de toxina botulínica a ser utilizada em cada tratamento, com doses variando entre 10-50U em cada glândula salivar (REDDIHOUGH *et al.*, 2010).

Nosso protocolo padrão consiste em aplicação de 30U em cada glândula parótida e 20U em cada glândula submandibular, semelhante a Jost *et al.* (2019). Pacientes com peso menor de 10Kg, receberam dosagem total igual de 10U/kg, divididas na mesma proporção (cada glândula parótida recebendo 30% das unidades e cada glândula submandibular, 20%).

O maior número de glândulas salivares maiores tratadas relaciona-se com aumento do sucesso do procedimento (RESTIVO *et al.*, 2018), por isso em

todos os pacientes optamos pela infiltração de ambas as glândulas submandibulares e parótidas.

A posição das glândulas salivares muda de acordo com idade e índice de massa corporal. Assim, a aplicação orientada por marcos anatômicos apresenta imprecisão em comparação à aplicação com o uso de ecografia (LOENS *et al.*, 2020). A aplicação da toxina botulínica orientada por ecografia é aconselhada em todos os procedimentos (REDDIHOUGH *et al.*, 2010) uma vez reduz a taxa de aplicação do medicamento em sítios não alvo reduzindo complicações e, sobretudo, aumentando a eficácia do tratamento (BREHERET *et al.*, 2011).

Nosso estudo não apresentou nenhuma complicação relacionada à aplicação da toxina botulínica e um percentual de falha clínica de aproximadamente 10,9%, pouco menor em relação a outros estudos que realizaram a aplicação sob orientação ecográfica (PENA *et al.*, 2009).

Não está claro ainda se aplicações repetidas de toxina botulínica determinam alteração no volume glandular, com alguns trabalhos demonstrando redução no volume glandular submandibular após repetidas aplicações (JONGERIUS *et al.*, 2004). Gok *et al.* (2013) não demonstraram alteração no volume glandular após aplicações da toxina botulínica. Nosso estudo não demonstrou alteração significativa no volume glandular após a primeira aplicação. O aspecto ecográfico glandular também não diferiu significativamente entre as aplicações.

Os eventos adversos mais frequentes da toxina botulínica, conforme descritas por Rodwell *et al.* (2012) são surgimento ou piora da disfagia, tosse (por retenção oral da saliva) e saliva espessa. Eventos relacionados à aplicação são muito incomuns.

Nosso estudo não identificou os efeitos adversos acima citados. O fato de que poucas crianças na nossa população utilizava via oral exclusiva (apenas 10,9%), pode ter contribuído para a falha na identificação de surgimento ou piora da disfagia.

O presente estudo apresenta algumas limitações, sobretudo a falta de grupo controle. Além disso, pode ter ocorrido efeito *Hawthorne*, uma vez que

todos os pacientes receberam medicação e a avaliação da sialorreia dependia de questionário respondido pelo cuidador. Devido ao pequeno número de pacientes com duas aplicações, nosso estudo pode ter pouco poder para avaliar mudanças no volume e ecogenicidade glandulares.

## CONCLUSÃO

A aplicação de toxina botulínica orientada por ecografia para controle da sialorreia demonstrou significativa efetividade (conforme medida pela DIS e outras escalas), com importante significado clínico, demonstrado pela redução nos casos de internações hospitalares por episódios de infecção respiratória.

Nos pacientes em que foram realizadas medidas sequenciais do volume glandular, não se identificou alteração volumétrica ou no aspecto ecográfico das glândulas salivares maiores.

Não foi observado evento adverso sistêmico significativo relacionado à toxina botulínica ou complicação maior ou menor decorrente do procedimento invasivo.

## REFERÊNCIAS

ALREFAI, A.H. *et al.* Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: A double-blind placebo controlled trial. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s.l.], v.111, n.1, p.79-82, 2009.

BREHERET, R. *et al.* Ultrasound-guided botulinum toxin injections for treatment of drooling. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, [s.l.], v.128, n.5, p.224-229, 2011.

CAVALCANTI, N.S. *et al.* Translation and validation of the drooling impact scale questionnaire into Brazilian Portuguese. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s.l.], 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.09.003.

CRYSADALE, W.S. *et al.* Saliva control issues in the neurologically challenged: A 30 year experience in team management. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.70, n.3, p.519-527, 2006.

FARIA, J. *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, 2015.



GOK, G. *et al.* Ultrasound-guided injection of botulinum toxin A into the submandibular gland in children and Young adults with sialorrhoea. **Britisho Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v.51, n.3, p.231-233, 2013.

GONZALEZ-LUIZ, M.D., *et al.* Factors in the efficacy, safety, and impact on the quality of life for treatment of drooling with botuinum toxin type A in patirnts with crebral palsy. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, [s.l.], v.96, n.2, p.68-76, 2017.

JONGERIUS, P.H. *et al.* Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. **Pediatrics**, [s.l.], v.114, n.3, p.620-627, 2004.

JOST, W.H. *et al.* Therapy of sialorrhea with botulinum neurotoxin. **Neurology and Therapy**, [s.l.], v.8, p.273-288, 2019.

LAL, D.; HOTALING, A.J. Drooling. **Current Opinion in Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery**, [s.l.], v.14, n.6, p.381-386, 2006.

LIM, M. *et al.* Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: A systematic review. **Clinical Otolaryngology**, [s.l.], v.31, n.4, p.267-272, 2006.

LOENS, S. *et al.* Localization of salivar glands for botulinum toxin treatment: Ultrasound versus landmark guidance. **Movement Disorders**, [s.l.], v.7, n.2, p.194-198, 2020.

MONTGOMERY, J. *et al.* Managing children with sialorrhoea (drooling): Experience from the first 301 children in our saliva control clinic. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.85, p.33-39, 2016.

PENA, A.H. *et al.* Botulinum toxin A injection of salivary glands in children with drooling and chronic aspiration. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, [s.l.], v.20, n.3, p.368-373, 2009.

PETRACCA, M. *et al.* Botulinum toxin A and B in sialorrhea: Long-term data and literature overview. **Toxicon**, [s.l.], v.107, p.129-140, 2015.

REDDIHOUGH, D. *et al.* Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. **European Journal of Neurology**, [s.l.], v.17, n. SUPPL 2, p.109-121, 2010.

REID, S.M. *et al.* The drooling impact scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.52, n.2, p.e23-e28, 2009.

REID, S.M. *et al.* Secondary effects of botulinum toxin injections into salivar glands for the management of pediatric drooling. **Journal of Craniofacial Surgery**, [s.l.], v.24, n.1, p.28-33, 2013.

RESTIVO, D.A. *et al.* Botulinum toxin A for sialorrhoea associated with neurological disorders: Evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated. **Toxins**, [s.l.], v.55, n.10, p.1-9, 2018.

RODWELL, K. *et al.* Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: A systematic review.

**Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.54, n.11, p.977-987, 2012.

SCHROEDER, A.S. *et al.* Botulinum toxin type A and B for the reduction of hypersalivation in children with neurological disorders: a focus on effectiveness and therapy adherence. **Neuropediatrics**, [s.l.], v.43, n.1, p.27-36, 2012.

STAMAKI, S. *et al.* Surgical management of drooling: Clinical and caregiver satisfaction outcomes. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.72, n.12, p.1801-1805, 2008.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÕES

A sialorreia é problema comum em pacientes pediátricos, sobretudo nos com paralisia cerebral. Além de determinar importante carga de trabalho aos cuidadores (com trocas constantes de roupas e higienização de objetos) e reduzir a interação social da criança, está diretamente relacionada a episódios de infecção respiratória.

A aplicação da toxina botulínica em glândulas salivares maiores constitui método aparentemente eficaz para o controle da sialorreia, com menor percentual de efeitos colaterais se comparado às drogas sistêmicas e menor invasibilidade, quando comparada às opções cirúrgicas. Além disso, quando realizada sob orientação ecográfica garante precisão da aplicação e percentual quase nulo de eventos adversos locais ou sistêmicos.

## 8 REFERÊNCIAS

ABBAS, F. *et al.* Evaluation of ethanolamine oleate sclerotherapy on the submandibular glands of canines as a potential therapy for sialorrhea. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.77, n.3, p.351-355, 2013.

ALREFAI, A.H. *et al.* Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: A double-blind placebo controlled trial. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s.l.], v.111, n.1, p.79-82, 2009.

ALVARENGA, A. *et al.* BOTOX-A injection of salivary glands for drooling. **Journal of Pediatric Surgery**, [s.l.], v.52, n.8, p.1283-1286, 2017.

BARD-PONDARRÉ, R., *et al.* Validity, reliability and responsiveness to change of the French version of the drooling impact scale. **Disability and Rehabilitation**, [s.l.], v.17, p.1-7, 2020.

BASCIANI, M. *et al.* Botulinum toxin type B for sialorrhoea in children with cerebral palsy: a randomized trial comparing three doses. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.53, n.6, p.559-564, 2011.

BREHERET, R. *et al.* Ultrasound-guided botulinum toxin injections for treatment of drooling. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, [s.l.], v.128, n.5, p.224-229, 2011.

BUETHE, J.Y. *et al.* Percutaneous CT-guided cryoablation of the salivary glands in a porcine model. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, [s.l.], v.27, n.12, p.1907-1912, 2016.

BURCH, E. *et al.* Percutaneous salivary gland ablation using ethanol in a rat model. **Journal of Oral & Maxillofacial Research**, [s.l.], v.8, n.4, p.1-7, 2017.

CARDELLA, J.F. *et al.* Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, [s.l.], v.20, n.SUPPL 7, p. S189-S191, 2009.

CARDONA, I. *et al.* Salivary glands of healthy children versus sialorrhea children, is there an anatomical difference? An ultrasonographic biometry. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.79, n.5, p.644-647, 2015.

CARDONA, I. *et al.* Effect of recurrent onabotulinum toxin injection into the salivary glands: An ultrasound measurement. **The Laryngoscope**, [s.l.], v.125, n.10, p.E228-E332, 2015.

CAVALCANTI, N.S. *et al.* Translation and validation of the drooling impact scale questionnaire into Brazilian Portuguese. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s.l.], 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.09.003.

CHANG, A.B. *et al.* Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. **Lancet**, [London, UK], v.395, p.866-879, 2018.

CHANG, K.H. *et al.* Long-term safety and efficacy data on botulinum toxin type A. **JAMA Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery**, [s.l.], v.139, n.2, p.134-138, 2013.

CRYSADALE, W.S. *et al.* Saliva control issues in the neurologically challenged: A 30 year experience in team management. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.70, n.3, p.519-527, 2006.

DIAS, B.L.S. *et al.* Sialorrhea in Children with Cerebral Palsy. **Jornal de Pediatria**, [Rio de Janeiro, Brazil], v.92, n.6, p.549-558, 2016.

DOGU, O. *et al.* Ultrasound-guided versus 'blind' intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s.l.], v.106, n.2, p.93-96, 2004.

FARIA, J. *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, 2015.

GOK, G. *et al.* Ultrasound-guided injection of botulinum toxin A into the submandibular gland in children and Young adults with sialorrhoea. **Britisho Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v.51, n.3, p.231-233, 2013.

GONZALEZ-LUIZ, M.D., *et al.* Factors in the efficacy, safety, and impact on the quality of life for treatment of drooling with botulinum toxin type A in patients with cerebral palsy. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, [s.l.], v.96, n.2, p.68-76, 2017.

GREENSMITH, A.L. *et al.* Prospective analysis of the outcome of surgical management of drooling in the pediatric population: A 10-year experience. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s.l.], v.116, n.5, p. 1233-1242, 2005.

GUÇLU, O. *et al.* Sclerotic effect of bleomycin on the submandibular gland: Na experimental model. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.77, n.6, p.943-946, 2013.

HAWKEY, N.M. *et al.* The role of radiation therapy in the management of sialorrhea: a systematic review. **The Laryngoscope**, [s.l.], v.126, n.1, p.80-85, 2016.

JONGERIUS, P.H. *et al.* Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. **Pediatrics**, [s.l.], v.114, n.3, p.620-627, 2004.

JOST, W.H. *et al.* Therapy of sialorrhea with botulinum neurotoxin. **Neurology and Therapy**, [s.l.], v.8, p.273-288, 2019.

LAKRAJ, A.A. *et al.* Sialorrhea: Anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. **Toxins**, [s.l.], v.5, n.5, p.1010-1031, 2013.

LAL, D.; HOTALING, A.J. Drooling. **Current Opinion in Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery**, [s.l.], v.14, n.6, p.381-386, 2006.

LAWRENCE, R.; BATEMAN, N. Surgical management of the drooling child. **Current Otorhinolaryngology Reports**, [s.l.], v.6, n.1, p.99-106, 2018.

LIM, M. *et al.* Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: A systematic review. **Clinical Otolaryngology**, [s.l.], v.31, n.4, p.267-272, 2006.

LOENS, S. *et al.* Localization of salivary glands for botulinum toxin treatment: Ultrasound versus landmark guidance. **Movement Disorders**, [s.l.], v.7, n.2, p.194-198, 2020.

LOVATO, A. *et al.* Botulinum toxin therapy: functional silencing of salivary disorders. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, [s.l.], v.37, n.2, p.168-171, 2017.

LUNGREN, M.P. *et al.* Ultrasound-guided botulinum toxin type A salivary gland injection in children with refractory sialorrhea: 10-year experience at a large tertiary children's hospital. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v.54, p.70-75, 2016.

MONTGOMERY, J. *et al.* Botulinum toxin A for children with salivary control problems. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.7, n.11, p.1970-1973, 2014.

MONTGOMERY, J. *et al.* Managing children with sialorrhoea (drooling): Experience from the first 301 children in our saliva control clinic. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.85, p.33-39, 2016.

MOSSERI, A. *et al.* Histopathologic effects of onabotulinum toxin A treatment in pediatric submandibular glands. **Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, [s.l.], v.156, n.2, p.368-370, 2017.

NIGAM, P.K.; NIGAM, A. Botulinum Toxin. **Indian Journal of Dermatology**, [s.l.], v.55, n.1, p.8-14, 2010.

ONG, L.C. *et al.* Treatment of drooling in children with cerebral palsy using ultrasound-guided intraglandular injections of botulinum toxin A. **Journal of Pediatric Neurology**, [s.l.], v.7, n.2, p.141-145, 2009.

PARR, J.R. *et al.* Drooling reduction intervention randomised trial(DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid in drooling in children with neurodisability. **Archives of Disease in Childhood**, [s.l.], v.103, n.4, p.371-376, 2018.

PENA, A.H. *et al.* Botulinum toxin A injection of salivary glands in children with drooling and chronic aspiration. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, [s.l.], v.20, n.3, p.368-373, 2009.

PORTE, M. *et al.* Relevance of intraglandular injections of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: A review. **European Journal of Paediatric Neurology**, [s.l.], v.19, n.6, p.649-657, 2014.

PETRACCA, M. *et al.* Botulinum toxin A and B in sialorrhea: Long-term data and literature overview. **Toxicon**, [s.l.], v.107, p.129-140, 2015.

RASHNOO, P.; DANIEL, S.J. Drooling quantification: Correlation of different techniques. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.79, n.8, p.1201-1205, 2015.

REED, J. *et al.* Surgical management of drooling – a meta-analysis. **Archives of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, [s.l.], v.135, n.9, p.924-931, 2009.

REDDIHOUGH, D. *et al.* Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. **European Journal of Neurology**, [s.l.], v.17, n. SUPPL 2, p.109-121, 2010.

REID, S.M. *et al.* The drooling impact scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.52, n.2, p.e23-e28, 2009.

REID, S.M. *et al.* Secondary effects of botulinum toxin injections into salivary glands for the management of pediatric drooling. **Journal of Craniofacial Surgery**, [s.l.], v.24, n.1, p.28-33, 2013.

REID, S.M. *et al.* Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.62, n.3, p.346-353, 2020.

RESTIVO, D.A. *et al.* Botulinum toxin A for sialorrhoea associated with neurological disorders: Evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated. **Toxins**, [s.l.], v.55, n.10, p.1-9, 2018.

RODWELL, K. *et al.* Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: A systematic review. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.54, n.11, p.977-987, 2012.

SO, J.I., *et al.* Accuracy of ultrasound-guided and non-ultrasound-guided botulin toxin injection into cadaver salivary glands. **Archives of Rehabilitation Medicine**, [s.l.], v.41, n.1, p.51-57, 2017.

SCHEFFER, A.R.T. *et al.* Efficacy and duration of botulinum toxin treatment for drooling in 131 children. **Archives of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery**, [s.l.], v.136, n.9, p.873-877, 2010.

SCHROEDER, A.S. *et al.* Botulinum toxin type A and B for the reduction of hypersalivation in children with neurological disorders: a focus on effectiveness and therapy adherence. **Neuropediatrics**, [s.l.], v.43, n.1, p.27-36, 2012.

SENNER, J.E. *et al.* Drooling, saliva production, and swallowing in cerebral palsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.46, n.12, p.801-806, 2004.

SHARIAT-MADAR, B. *et al.* Safety of ultrasound-guided botulinum toxin injections for sialorrhea performed by pediatric otolaryngologists. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, [s.l.], v.154, n.5, p.924-927, 2016.

STAMAKI, S. *et al.* Surgical management of drooling: Clinical and caregiver satisfaction outcomes. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v.72, n.12, p.1801-1805, 2008.

TIIGIMAE-SAAR, J. *et al.* Does botulinum neurotoxin type A treatment for sialorrhea change oral health? **Clinical Oral Investigations**, [s.l.], v.21, n.3, p.795-800, 2016.

VAN DER BURG, J.J.W. *et al.* Drooling in children with cerebral palsy: effect of salivary flow reduction on daily life and care. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.48, n.2, p.103-107, 2006.

VAN HULST, K. *et al.* Changes in severity and impact of drooling after submandibular gland botulinum neurotoxin A injections in children with neurodevelopmental disabilities. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v.62, n.3, p.354-362, 2020.

VARLEY, L.P. *et al.* A systematic review of noninvasive and invasive sialorrhoea management. **Journal of Clinical Nursing**, [s.l.], v.28, n.23-24, p.1-17, 2019.

VASHISHTA, R. *et al.* Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, [s.l.], v.148, n.2, p.191-196, 2012.

WALSHE, M. *et al.* Interventions for drooling in children with cerebral palsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008624.pub3>.

WILKEN, B. *et al.* Successful treatment of drooling in children with neurological disorders with botulinum toxin A or B. **Neuropediatrics**, [s.l.], v.39, n.4, p.200-204, 2008.



ZELLER, R.S. *et al.* Randomized phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, [s.l.], v.8, p.15-23, 2012.

## ANEXO 1

**IDENTIFICAÇÃO E HISTÓRIA MÉDICA (PRÉ APLICAÇÃO TOXINA BOTULÍNICA)**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ NÚMERO \_\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO:**

NOME: \_\_\_\_\_

PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

SEXO: 1. ( ). Feminino      2. ( ). Masculino

TELEFONE: ( ) \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA**

Parto: 1. ( ) normal      2. ( ) cesárea

Idade Gestacional: \_\_\_\_\_ semanas

Apgar: \_\_\_\_/\_\_\_\_

COMORBIDADES:  
\_\_\_\_\_Síndromico: 0. ( ). Não sabe/ 1. ( ). Não / 2. ( ). Sim. Qual?  
\_\_\_\_\_

Fez uso de medicação anticolinérgica antes do estudo: 1. ( ). Não      2. ( ) Sim

Faz uso de medicação:  
\_\_\_\_\_

Fez aplicação de botox prévio ao estudo: 1. ( ). Não      2. ( ) Sim

História de internações:

- Quantas nos últimos 12 meses: \_\_\_\_\_
- Fez uso de antibiótico? 1. ( ). Não/ 2. ( ). Sim. Qual? \_\_\_\_\_  
Por quantos dias? \_\_\_\_\_ 1. ( ) 1 a 5 dias / 2. ( ) 6 a 10 / 3. ( ) 10 a 14 / 4. ( ) >14 dias
- Quantos dias internados (no último internamento): \_\_\_\_\_ dias
- Algum por pneumonia? 1. ( ) Não/ 2. ( ) Sim. Quantas? \_\_\_\_\_
- Outras Causas: \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA ATUAL**

PESO: \_\_\_\_\_ Kg      Altura: \_\_\_\_\_ cm      Idade: \_\_\_\_\_ anos

VIA DE ALIMENTAÇÃO ATUAL:

1. ( ) VO      2. ( ) SNG/SNE      3. ( ) Gastrostomia      4. ( ) VO + SNG/SNE  
5. ( ) VO + gastrostomia

TRAQUEOSTOMIA: 1. ( ) Não/ 2. ( ) Sim

## QUESTIONÁRIOS PRÉ APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA

### Rating Scale for Severity and Frequency of Drooling

Tradução e adaptação da *Rating Scale for Severity and Frequency of Drooling* (THOMAS-STORELL AND GREENBERG, 1988)

SEVERIDADE (S)	FREQUENCIA (F)
1 – Seco: sem sialorréia	1 – Nunca: sem sialorréia
2 – Úmido: apenas lábios úmidos	2 – Ocasional: não todos os dias
3 – Moderado: lábios e queixo	3 – Frequente: todos os dias
4 – Severo: compromete roupas	4 – Constante: todos os dias e noite
5 – Profuso: repercute no ambiente – objetos, chão e outras pessoas	

**DROOLING IMPACT SCALE (pré aplicação) – Total de pontos: \_\_\_\_\_**

### ESCALA DE IMPACTO DA SIALORREIA

1. Com que frequência seu filho produziu baba?

Não produziu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Constantemente
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------

2. Qual era a quantidade da baba?

Permaneceu seca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Abundante
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------

3. Quantas vezes por dia você teve de trocar o babador ou a roupa da criança por causa da baba?

Nenhuma ou apenas 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10 ou mais
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------

4. Quão desagradável era o cheiro da saliva no seu filho?

Nada desagradável	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito desagradável
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

5. Quanta irritação na pele seu filho apresentou por causa da baba?

Nenhuma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Assadura grave
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------

6. Com que frequência você teve de secar a boca da criança?

Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O tempo todo
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

7. Quão envergonhada a criança parecia estar por causa da baba?

Nenhum pouco	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito envergonhada
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

8. Com que frequência você teve de secar ou limpar a saliva deixada em artigos domésticos, como brinquedos, móveis

e computadores?

Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O tempo todo
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

9. Em que medida a baba afetou a vida de seu filho?

Nada	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------

10. Em que medida a baba de seu filho afetou a sua vida e a de sua família?

Nada	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------

## ANEXO 2

**AVALIAÇÃO PÓS APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA (1, 3, 6, 12 MESES)**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (1, 3, 6, 12 MESES)

História de internações desde a última aplicação:

- Quantas: \_\_\_\_\_
- Fez uso de antibiótico? ? 1. ( ) Não/ 2. ( ) Sim. Qual? \_\_\_\_\_  
 Por quantos dias? \_\_\_\_\_ 1.( ) 1 a 5 dias / 2.( ) 6 a 10 / 3. ( ) 10 a 14 / 4. ( ) >14 dias
- Quantos dias internados (no último internamento): \_\_\_\_\_ dias
- Algum por pneumonia? 1. ( ) Não/ 2. ( ) Sim. Quantas? \_\_\_\_\_

Outras Causas: \_\_\_\_\_

**Rating Scale for Severity and Frequency of Drooling (2 semanas, 1, 3, 6 e 12 meses)**Tradução e adaptação da *Rating Scale for Severity and Frequency of Drooling* (THOMAS-STORELL AND GREENBERG, 1988)

SEVERIDADE (S)	FREQUENCIA (F)
1 – Seco: sem sialorréia	1 – Nunca: sem sialorréia
2 – Úmido: apenas lábios úmidos	2 – Ocasional: não todos os dias
3 – Moderado: lábios e queixo	3 – Frequente: todos os dias
4 – Severo: compromete roupas	4 – Constante: todos os dias e noite
5 – Profuso: repercute no ambiente – objetos, chão e outras pessoas	

**DROOLING IMPACT SCALE (1, 3, 6, 12 meses)****ESCALA DE IMPACTO DA SIALORREIA**

1. Com que frequência seu filho produziu baba?

Não produziu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Constantemente
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------

2. Qual era a quantidade da baba?

Permaneceu seca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Abundante
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------

3. Quantas vezes por dia você teve de trocar o babador ou a roupa da criança por causa da baba?

Nenhuma ou apenas 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10 ou mais
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------

4. Quão desagradável era o cheiro da saliva no seu filho?

Nada desagradável	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito desagradável
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

5. Quanta irritação na pele seu filho apresentou por causa da baba?

Nenhuma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Assadura grave
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------

6. Com que frequência você teve de secar a boca da criança?

Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O tempo todo
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

7. Quão envergonhada a criança parecia estar por causa da baba?

Nenhum pouco	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito envergonhada
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

8. Com que frequência você teve de secar ou limpar a saliva deixada em artigos domésticos, como brinquedos, móveis e computadores?

Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	O tempo todo
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

9. Em que medida a baba afetou a vida de seu filho?

Nada	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------

10. Em que medida a baba de seu filho afetou a sua vida e a de sua família?

Nada	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muito
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------

**Total De Pontos:** \_\_\_\_\_

## ANEXO 3

### APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA COM ECOGRAFIA –AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA GLANDULAR

NÚMERO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

<b>Aplicação</b>	<b>Primeira</b> _ / _ / _	<b>Segunda</b> _ / _ / _	<b>Terceira</b> _ / _ / _
<b>Glândulas Parótidas</b> Medidas Ecográficas (cm <sup>3</sup> )	D: _____ E: _____	D: _____ E: _____	D: _____ E: _____
<b>Glândulas Submandibulares</b> (cm <sup>3</sup> )	D: _____ E: _____	D: _____ E: _____	D: _____ E: _____
<b>Ecogenicidade</b>	1. Heterog 2. Homog		
<b>Intercorrência</b> 1. Não/ 2. Sim. Qual?			
<b>Peso do paciente</b> (Kg)			
<b>Marca (laboratório)</b>			
Unidades aplicadas (U)			

## ANEXO 4

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **Título do Projeto: Aplicação de Toxina Botulínica nas Glândulas Salivares Guiada por Ecografia**

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o efeito da aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares em pacientes com sialorreia (excesso de salivação que pode causar algum dano). Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação do paciente na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: Durante a consulta médica de rotina, antes da aplicação da toxina botulínica serão aplicados dois questionários sobre qualidade de vida. O primeiro questionário tem 2 perguntas e o segundo tem 10 perguntas. O tempo estimado para respostas é de 5 minutos. Serão perguntadas questões sobre a frequência que a criança baba, a quantidade e o quão desagradável é o cheiro da saliva da criança. Os questionários serão reaplicados nas consultas médicas seguintes ou por telefone com 1, 3, 6 meses e 1 ano após a aplicação da toxina botulínica.

Ressaltamos que a aplicação da toxina botulínica é realizada de forma assistencial nos pacientes com indicação, independente de participar da pesquisa ou não. Para os pacientes que estiverem participando da pesquisa, antes da aplicação da toxina botulínica, será realizada a medida e a avaliação da textura das glândulas parótidas e submandibulares do paciente, por meio de ecografia já realizada no procedimento. Essas medidas das glândulas serão realizadas novamente nas futuras aplicações da toxina botulínica.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, mas poderá haver algum leve desconforto pelo compromisso de responder aos questionários previamente e após às aplicações da toxina. Os resultados desta pesquisa poderão auxiliar na comparação da evolução da sialorreia de cada paciente no decorrer do tempo, além de avaliar subjetivamente a efetividade do procedimento e melhora na qualidade de vida da criança e dos responsáveis.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Doutora Cláudia Schweiger, pelo telefone (51) 33598213, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.



Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura (*se aplicável*)

---

Nome do responsável

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo	Assinatura
---	------------

Local e Data: \_\_\_\_\_