

Escopolamina Transdérmica no Tratamento da Sialorreia em Patologia Neurológica: Revisão da Literatura

Transdermal Scopolamine in the Treatment of Sialorrhea in Neurological Pathology: Literature Review

Catarina Reis Lima⁽¹⁾ | Cristiana Lopes Martins⁽¹⁾ | Eduarda Afonso⁽¹⁾

Resumo

A sialorreia é um sintoma frequente e pode ser limitante para o doente com patologia neurológica, como esclerose lateral amiotrófica ou paralisia cerebral. Apesar da existência de diversas opções de tratamento, permanece um desafio terapêutico. O objetivo da presente revisão narrativa é analisar a evidência científica acerca da eficácia da escopolamina por via transdérmica no tratamento de sialorreia em doentes com patologia neurológica.

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed. Foram incluídos na revisão 7 estudos, publicados entre 1988 e 2020.

A escopolamina transdérmica demonstrou efeito na melhoria da sialorreia, aumento da satisfação dos cuidadores e diminuição da incidência de complicações médicas (aspiração, readmissões hospitalares). Todos os estudos reportam efeitos laterais, com destaque para as reações cutâneas locais, xerostomia, obstipação, alterações de comportamento e alterações oftalmológicas. A descontinuação do fármaco devido aos efeitos laterais aumenta com o tempo de seguimento, atingindo 82% após 1 ano. Os estudos analisados apresentam limitações relacionadas com o desenho de estudo, número reduzido de pacientes, perdas de *follow-up* e medidas de *outcome*.

No tratamento da sialorreia é essencial considerar o equilíbrio entre o alívio sintomático e a gestão dos efeitos adversos das diferentes opções de tratamento. A escopolamina na sua formulação transdérmica apresenta um efeito positivo no controlo da sialorreia em doentes com patologia neurológica, apresentando, no entanto, uma taxa crescente de descontinuação ao longo do tempo de

utilização, devido a efeitos adversos. A sua utilização por curtos períodos pode ser benéfica e poderá ser uma alternativa no controlo da sialorreia em doentes neurológicos, desde que sejam consideradas as suas contraindicações e vigiado o aparecimento de efeitos secundários. A escassez de evidência existente não permite ainda concluir relativamente à superioridade de uma linha de tratamento.

Palavras-chave: Adesivo Transdérmico; Doenças do Sistema Nervoso/complicações; Escopolamina/administração e dosagem; Sialorreia/etiologia; Sialorreia/tratamento farmacológico

Abstract

Sialorrhea is a frequent symptom and can affect the neurological patient in various ways. Despite multiple therapeutic options being available, it remains a challenge to manage. The aim of this narrative review is to analyse the scientific evidence regarding transdermal scopolamine in the treatment of sialorrhea in patients with neurological disorders.

We performed a search in PubMed database and selected 7 studies, published between 1988 and 2020, according to inclusion and exclusion criteria.

Transdermal scopolamine has demonstrated a positive effect in improving sialorrhea and caregiver's satisfaction as well as reducing the incidence of complications (aspiration and hospital readmissions). All studies report side effects, particularly local cutaneous reactions, xerostomy, constipation, behavioural changes and ophthalmologic

(1) Medicina Física e de Reabilitação, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Faro, Portugal

© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) e Revista SPMFR 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMFR Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Autor correspondente: Catarina Reis Lima. email: reislima.catarina@gmail.com. Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Faro, Portugal.

R. Leão Penedo, 8000-386 Faro.

Data de submissão: novembro 2022

Data de aceitação: dezembro 2022

Data de publicação: março 2023

effects. The suspension of the use due to side effects tends to increase with follow-up time, reaching 82% after 1 year. These studies have limitations that relate to the study design, small number of patients, loss of follow-up and outcome measures.

When managing sialorrhea it is essential to consider the balance between symptomatic relief and the side effects of the different treatment options. Scopolamine in its transdermal formulation showed good effect in the management of sialorrhea in patients with neurological conditions, revealing, however, increasing rates of treatment suspension with longer periods of usage, due to side effects. Its use for short periods can be beneficial and it may be a useful alternative for the management of sialorrhea in patients with neurological disorders, as long as its contraindications are acknowledged and side effects are monitored. Due to the scarcity of evidence, we cannot yet conclude about the best line of treatment for sialorrhea.

Keywords: Nervous System Diseases/complications; Scopolamine/administration & dosage; Sialorrhea/drug therapy; Sialorrhea/etiology; Transdermal Patch

Introdução

O termo “sialorreia” define-se como a presença de saliva em excesso na boca, para além da margem do lábio, sendo considerada patológica acima dos 4 anos de idade.¹ Pode ter diversas causas: disfunção neuromuscular, causas anatómicas, sensoriais ou hipersecreção salivar. A causa mais comum é a ausência de controlo neuromuscular, com consequente perda dos mecanismos normais de deglutição e eliminação da saliva.²

Na população pediátrica, a causa mais comum de sialorreia patológica é a paralisia cerebral (PC), que persiste em 10%-38% destes doentes.³ Já na população adulta, é a doença de Parkinson (DP) a causa predominante², com 70%-80% de prevalência de sialorreia nestes doentes.⁴ Estima-se ainda que esta esteja presente em cerca de 50% dos doentes com esclerose lateral amiotrófica (ELA).⁵

A sialorreia pode cursar com complicações a nível cutâneo e respiratório, nomeadamente lesões mucocutâneas periorais, mau odor, infeção cutânea ou infeção respiratória secundária a aspiração. A nível da participação do doente, pode ter impacto em diferentes vertentes: social, criando embaraço e isolamento; afetiva, com cuidadores e familiares experienciando mais dificuldade em demonstrar afetos⁶ e agravando a estigmatização; e até mesmo educacional, criando barreiras à partilha de livros, teclados ou outros objetos.²

No que concerne às opções terapêuticas de que dispomos atualmente, estas são variadas e têm diferentes indicações e perfil de efeitos secundários, continuando a sialorreia a constituir um desafio terapêutico.

A abordagem comportamental pode ser uma opção se os sintomas forem ligeiros ou infrequentes. No entanto, exige a participação ativa do doente e deixa de ser suficiente na presença de doenças progressivas.⁷

Entre as opções farmacológicas, frequentemente utilizadas como primeira abordagem terapêutica,^{7,8} encontram-se compostos com efeito anticolinérgico, como a escopolamina, a atropina e o glicopirrónio, e fármacos do grupo dos antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina.⁷ A existência de diferentes formulações e vias de administração destes fármacos permitem a seleção de alternativas mais adaptadas ao doente – nomeadamente a possibilidade de nebulização, de aplicação transdérmica, de absorção tópica pela mucosa oral como gotas ou de administração pela PEG - à medida que o uso da via oral se torna desafiante em adultos com fraqueza bulbar progressiva. Na maioria dos doentes, estes resultam numa redução da sialorreia e benefício sintomático, mas a sua utilização a longo prazo é frequentemente dificultada pelo surgimento de efeitos laterais intoleráveis.⁷ Os fármacos referidos, por terem diferentes características e perfil de efeitos laterais, devem ser criteriosamente selecionados.⁷ A evidência científica não permite ainda recomendar nenhum destes fármacos como primeira linha em detrimento de outros.^{9,10}

Outras abordagens terapêuticas têm ganho importância, como a aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares, que, impedindo a libertação de acetilcolina, causa um bloqueio neuroglandular e impede a secreção salivar.⁷ Desde a primeira vez que foi sugerida a sua aplicação na sialorreia, por Bushara em 1997,¹¹ têm-se multiplicado os estudos neste sentido com evidência de eficácia na redução da sialorreia. À semelhança de outros fármacos, a sua utilização não é isenta de efeitos adversos, alguns dos quais, relatados na literatura, são dor local, xerostomia excessiva, espessamento da saliva, disfagia, infeção respiratória e ainda fraqueza muscular, luxação temporomandibular recorrente e agravamento da função bulbar em alguns doentes com ELA.^{12,13}

Entre as opções cirúrgicas utilizadas atualmente para o tratamento da sialorreia encontram-se a excisão de glândulas submandibulares ou sublinguais, redirecionamento ou laqueação dos ductos parotídeos ou submandibulares, ou uma combinação destes.¹⁴ Um dos procedimentos mais utilizados é a excisão da glândula submandibular, com ou sem laqueação ou redirecionamento

do ducto parotídeo, que apresenta resultados positivos consistentes.¹⁴ Estas opções envolvem também risco de complicações específicas para cada procedimento, que incluem formação de cistos (sialocelo), fístulas, parotidite, estenose ou recanalização dos ductos intervencionados, xerostomia, aumento do surgimento de cáries dentárias e aumento do risco de infeções respiratórias.^{7,14}

Também a irradiação local pode ser utilizada, podendo constituir uma alternativa terapêutica em indivíduos selecionados. Apesar do efeito terapêutico na sialorreia, esta opção não deve ser utilizada indiscriminadamente, pelo risco de neoplasia secundária à radiação. Alguns autores^{7,13} sugerem que pode ter utilidade no tratamento de doentes em contexto paliativo ou com curta sobrevida expectável, nomeadamente em doentes com ELA. Não existe consenso nos protocolos utilizados no que respeita a doses de radiação e glândulas a irradiar.¹³

Aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 1979,¹⁵ a escopolamina (fármaco antagonista não-seletivo dos recetores muscarínicos), na sua formulação transdérmica, tem sido objeto de estudo no âmbito da sialorreia, ainda que *off-label*. Esta formulação permite minimizar os efeitos secundários da dose de pico das formulações orais, mantendo uma concentração plasmática estável até 72 horas com um adesivo.¹⁶ Em Portugal, a escopolamina não é comercializada ao público nesta formulação, carecendo de autorização excecional em contexto hospitalar.

Com o presente artigo, propomo-nos fazer uma revisão narrativa da evidência científica atual acerca da eficácia da escopolamina transdérmica no tratamento de sialorreia em doentes com patologia neurológica.

Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, em língua inglesa, utilizando os termos MeSH “*scopolamine*” e “*sialorrhoea*”. Os termos “*hyoscine*” (sinónimo de escopolamina) e “*drooling*” estão incluídos nos termos de pesquisa.

Os artigos resultantes foram submetidos a um processo de seleção segundo critérios de inclusão e exclusão, com base na informação contida no resumo. Para efeito de resultados desta revisão, foram incluídos: estudos originais relativos à eficácia da escopolamina no tratamento da sialorreia em doentes neurológicos, de comparação com outras alternativas terapêuticas ou de investigação de efeitos adversos da mesma. Foram excluídos artigos relativos exclusivamente a sialorreia secundária a medicação ou outras condições estomatológicas ou oncológicas, inquéritos a profissionais, artigos não disponíveis em língua

portuguesa ou inglesa, *case reports* e artigos de revisão. No final, foram utilizados 7 estudos que cumpriam estes critérios,^{6, 8,16,18-22} publicados entre 1988 e 2020. Outros artigos foram também utilizados para a apresentação teórica ao tema.

Resultados

Tipos de estudo

Três dos ensaios são prospetivos,^{6,16,18} duplamente cegos e controlados por placebo, com *crossover* entre os grupos, intervalados por um período de *washout*. O ensaio de 2018 “*Drooling Reduction Intervention*”^{19,20} é randomizado, prospetivo e cego, comparando a eficácia de escopolamina transdérmica com glicopirrónio em gotas. Os restantes trabalhos são observacionais.^{8,21,22}

População

A maioria dos trabalhos inclui populações heterogéneas, com sialorreia secundária a múltiplas doenças, entre as quais paralisia cerebral, doença de Parkinson, síndrome de Down, perturbação do desenvolvimento intelectual e perturbação do espectro do autismo. Um dos trabalhos dedicou-se unicamente a avaliar os resultados em doentes com esclerose lateral amiotrófica.⁸ Quatro trabalhos^{18,20-22} incluíram exclusivamente populações pediátricas.

Os artigos selecionados e as suas características foram agrupados na Tabela 1.

1. Efeito na sialorreia

Em todos os artigos é reportado um efeito benéfico da escopolamina transdérmica na sialorreia. Brodtkorb relata uma redução significativa da sialorreia (4/18 excelente, 7/18 bom, 2/18 moderada e 2/18 sem resposta) em doentes com síndrome de Down, paralisia cerebral e doença de Parkinson, comparativamente com o placebo, com efeito a partir das 24 horas de utilização. Também o estudo de Lewis, com uma amostra de 11 crianças com atraso de desenvolvimento, resultou numa melhoria em 80% dos casos, com resolução total da sialorreia em 31%, contrastando com os 19% de doentes que obtiveram melhoria durante o período de placebo. O trabalho de Mato relata uma redução estatisticamente significativa da sialorreia na primeira semana de utilização, com manutenção do resultado na segunda semana de tratamento.

No estudo observacional de McGeachan, em 16 centros do Reino Unido, são reportados os tratamentos realizados aos pacientes com ELA com sialorreia ou secreções respiratórias espessas, obtendo um total de 119 doentes em estudo, 92 dos quais com sialorreia em tratamento. Observou-se que as opções terapêuticas utilizadas são os

Tabela 1 - Artigos analisados no âmbito da revisão narrativa e respetivos resultados.

Artigo	n	Caracterização do grupo	Duração	Resultado
Brodtkorb et al (1988) ¹⁶ <i>Prospetivo, duplamente cego</i>	18	Adultos; sind. Down, PC, DP	72h com <i>crossover</i> ; <i>washout</i> 4 dias	Efeito excelente (n=4), bom (n=7), moderado (n=2), sem resposta (n=2)
Lewis et al (1994) ¹⁸ <i>Prospetivo, duplamente cego, randomizado</i>	11	Crianças com atraso de desenvolvimento	2 semanas com <i>crossover</i> ; <i>washout</i> 1 semana	Grupo escopolamina: melhoria em 80% (31% sem sialorreia; 27% grande melhoria; 22% melhoria). Placebo: 19% melhoria/muita melhoria.
Mato et al (2010) ⁶ <i>Prospetivo, duplamente cego, randomizado</i>	30	12-58 anos; inclui PC, epilepsia, autismo, sind. Down	2 semanas com <i>crossover</i> ; <i>washout</i> 1 semana	Redução estatisticamente significativa na 1ª semana relativamente ao basal, com manutenção do resultado na segunda semana (sialorreia grave em 79% dos doentes basalmente; redução para 30% e 19% na 1ª e 2ª semana, respetivamente); redução do número de babetes diárias.
McGeachan et al (2016) ⁸ <i>Observacional, retrospectivo</i>	119 (n=51 intervencionados com escopolamina)	40-86 anos; ELA	Variável	Melhoria sintomática de 63% nos doentes intervencionados com escopolamina.
Parr et al (2018) ^{19,20} <i>Randomizado, prospetivo, cego</i>	85 (grupo escopolamina=47 vs. glicopirrónio=38)	3-14 anos; inclui PC, autismo, sind. Down	12 semanas	4 semanas: média < 25 pontos na Drooling Impact Scale (0-100); diferença não significativa entre grupos. Manutenção de resultados às 12 semanas em ambos.
Reid et al (2019) ²¹ <i>Observacional, prospetivo</i>	110 (n=81 intervencionados com trihexifenidil, n=62 com glicopirrónio, n=17 com escopolamina)	1-18 anos; PC, perturbação do desenvolvimento intelectual, autismo	Até 1 ano	Taxa de resposta: trihexifenidil 85% vs glicopirrónio 75% vs. escopolamina 65%. Glicopirrónio: melhor performance global (mais sucesso na redução da sialorreia, menos efeitos laterais e descontinuação).
Jeraisy et al (2020) ²² <i>Observacional, retrospectivo</i>	44	3-14 anos; doença do neurodesenvolvimento não progressiva	1 ano	Redução significativa da gravidade da sialorreia; 59% dos cuidadores satisfeitos/ muito satisfeitos; 60% reportam redução necessidade aspiração saliva; 86% de redução risco relativo de ida ao SU e 67% redução de readmissões hospitalares.

n: número de participantes; sind.: síndrome; SU: Serviço de Urgência.

fármacos anticolinérgicos orais e a toxina botulínica (geralmente como 3ª ou 4ª linha de tratamento). Os tratamentos de primeira linha mais utilizados foram a escopolamina transdérmica, em primeiro lugar (n=56), seguida pela amitriptilina (n=15) e atropina em gotas (n=11). Da totalidade de doentes que utilizaram escopolamina, como primeira linha ou como alternativa, e dos quais existe *feedback* (n=51 doentes), 63% consideraram o tratamento bem-sucedido no controlo da sintomatologia. As restantes alternativas e suas taxas de sucesso foram inferiores: amitriptilina 50% (n= 22), atropina em gotas 60% (n=20), glicopirrónio 56% (n=16), escopolamina oral 43% (n=8), toxina botulínica 57% (n=14).

O ensaio multicêntrico *Drooling Reduction Intervention* (“*DRI trial*”) de 2018^{19,20} compara a eficácia da escopolamina transdérmica *versus* glicopirrónio líquido 3 vezes/dia, em 90 crianças com patologia neurológica. Ambos os tratamentos tiveram melhoria significativa na *Drooling Impact Scale* (redução de 25/100 pontos em média no grupo da escopolamina), sem diferenças significativas entre os dois grupos às 4 semanas e com os resultados a manterem-se às 12 semanas. O grupo da escopolamina teve maior taxa de descontinuação devido a efeitos adversos, como será discutido posteriormente.

Os dois estudos mais recentes e com maior duração de *follow-up* (até 1 ano)^{21,22} vêm confirmar o efeito positivo na redução da sialorreia, satisfação do cuidador,²¹ menor necessidade de limpeza da boca da criança, mudanças de roupa, aspiração de saliva e ainda redução de engasgamentos, idas ao serviço de urgência e admissões hospitalares.²² Um destes autores reporta também elevada taxa de descontinuação do tratamento com escopolamina, como será desenvolvido abaixo.

2. Efeitos secundários e interrupção do tratamento

Verifica-se que todos os autores reportam o aparecimento de efeitos adversos, com uma incidência entre os 19% e 76%. Os efeitos secundários relatados encontram-se descritos na Tabela 2. Salientam-se os efeitos de reação cutânea local, xerostomia ou espessamento de secreções orais e respiratórias, alterações oftalmológicas (visão turva, midríase), obstipação, retenção urinária e outros efeitos no comportamento ou estado geral, como agitação, confusão, sonolência ou aumento da atividade epilética, descrita em 3 dos estudos.

A percentagem de interrupção do tratamento variou entre 13% (nos estudos de menor duração) e 58% aos 3 meses, elevando-se para 82% (14 de 17 doentes) no único estudo (observacional) com *follow-up* de 1 ano.²¹

É de salientar que no ensaio de 12 semanas de Parr,²⁰ o

grupo da escopolamina teve uma prevalência inferior de efeitos secundários (46,8%) do que o grupo do glicopirrónio (63,2%), mas apesar disso teve maior percentagem de descontinuação às 12 semanas (45% vs. 18%) - na maioria por reação cutânea local, mas também por outros efeitos como perda dos dispositivos, hiperatividade, instabilidade da marcha ou aumento da atividade epilética num doente. Também no trabalho de Reid,²¹ os doentes tratados com os fármacos trihexifenidil e glicopirrónio tiveram incidência superior de efeitos adversos e ainda assim menor taxa de descontinuação, com o glicopirrónio a demonstrar a menor taxa dos três (63% aos 12 meses). Ambos os autores^{20,21} concluíram que ambos os fármacos são clinicamente eficazes no tratamento da sialorreia neste grupo de doentes mas consideram o glicopirrónio preferível como primeira escolha por ter menores índices de descontinuação, contrariamente à prática comum e em concordância com o que havia sido sugerido por outros autores previamente.⁸ Este composto, por não atravessar a barreira hematoencefálica, tem menor probabilidade de provocar efeitos adversos a nível do sistema nervoso central.^{7,8}

Discussão

Os estudos analisados demonstram efeito da escopolamina na redução da sialorreia e da incidência de complicações médicas (aspiração, readmissões hospitalares), potenciando a satisfação dos cuidadores. No entanto, o aparecimento de efeitos adversos e a descontinuação do fármaco parecem ser transversais à maioria dos trabalhos. Os autores consideram relevante a reflexão sobre alguns tópicos.

Duração do tratamento e utilidade a longo prazo

A maioria dos estudos analisados têm em comum a descontinuação dos adesivos de escopolamina por efeitos adversos numa percentagem significativa de doentes. Três trabalhos^{6,16,18} tiveram uma duração de 2 semanas ou inferior, apresentando estes uma taxa de descontinuação aproximada de 13% a 17%, quando reportada. Em contraste, o estudo com duração de 12 semanas exibe uma taxa cerca de 3 vezes superior (45%) e esta taxa sobe ainda mais, para 82% (do grupo de 17 doentes tratados com escopolamina), no único estudo com *follow-up* de 1 ano.^{20,21} Estes trabalhos colocam em causa a utilidade da escopolamina transdérmica a longo prazo, comparativamente com outras alternativas terapêuticas. Brodtkorb sugere a utilidade deste fármaco num contexto de controlo temporário da sialorreia, por exemplo quando se pretende a cicatrização de feridas periorais. O autor relata efeito na salivação a iniciar-se às 6 horas de utilização

Tabela 2 - Percentagem e caracterização dos efeitos secundários e motivos de descontinuação do tratamento reportados em cada estudo.

Artigo		n (%)	Caracterização
<i>Brodtkorb et al (1988)</i> ¹⁶	Efeitos secundários	8/18 (44%)	Xerostomia, cansaço, irritação conjuntival, sede, alterações de comportamento, dificuldade na deglutição
	Descontinuação do tratamento e causa	3/18 (17%)	Perda do dispositivo
<i>Lewis et al (1994)</i> ¹⁸	Efeitos secundários	NR (possível sobreposição)	Dilatação pupilar, prurido local, “ <i>mouthing behaviours</i> ” (levar objetos à boca), <i>cluster</i> de crises em criança com epilepsia refratária
	Descontinuação do tratamento e causa	1/11	<i>Drop out</i> 1 doente no período placebo (motivo não reportado)
<i>Mato et al (2010)</i> ⁶	Efeitos secundários	7/30 (23%)	Reação cutânea local, irritabilidade, agitação, retenção urinária, midríase
	Descontinuação do tratamento e causa	4 (13%)	Reação cutânea local, irritabilidade, agitação
<i>McGeachan et al (2016)</i> ⁸	Efeitos secundários	Grupo escopolamina: 60% Grupo amitriptilina: 48% Grupo atropina: 29% Grupo glicopirrónio: 24% Grupo toxina botulínica: 50%	Grupo escopolamina: reação cutânea local, espessamento de secreções, xerostomia, confusão, sonolência, tonturas, <i>light head</i> (lipotímia), náuseas, retenção urinária Grupo amitriptilina: sonolência, xerostomia, espessamento de secreções, tonturas, <i>light head</i> (lipotímia) Grupo atropina em gotas: xerostomia, espessamento de secreções Grupo glicopirrónio oral: xerostomia, espessamento de secreções Grupo toxina botulínica: Espessamento de secreções, disfunção bulbar, xerostomia
	Descontinuação do tratamento e causa	Escopolamina: 33% Amitriptilina: 12% Atropina: 6% Glicopirrónio: 5% Toxina botulínica: 13%	Grupo escopolamina: maioria das suspensões por reação cutânea local; restantes não especificado. Grupo toxina botulínica: efeitos laterais intoleráveis; controlo sintomático inadequado, ou ambos; impossibilidade de se deslocar à clínica Restantes: NR.
<i>Parr et al (2018)</i> ^{19,20}	Efeitos secundários	Grupo escopolamina: 46,8% vs. Grupo glicopirrónio: 63,2%	Grupo escopolamina e grupo glicopirrónio: Mau estar, obstipação, secreções orais/respiratórias excessivamente secas, pele seca ou <i>flushing</i> , outros
	Descontinuação do tratamento e causa	Grupo escopolamina: 45% vs. Grupo glicopirrónio: 18%	Grupo escopolamina: Reação cutânea, xerostomia, dilatação pupilar, descolamento dos dispositivos pela criança, marcha instável, hiperatividade, floppiness, aumento de crises epiléticas

			Grupo glicopirrônio: Reação cutânea, xerostomia, obstipação, hiperatividade
Reid et al (2019)²¹	Efeitos secundários	Grupo trihexifenidil: 88% (66/75) - pelo menos um efeito lateral Grupo glicopirrônio: 77% (48/62) - pelo menos um efeito lateral Grupo escopolamina: 76% (13/17) - pelo menos um efeito lateral	Grupo trihexifenidil: irritabilidade; comportamento agressivo, falta de energia, alteração do sono, crises epiléticas, sintomas gastrointestinais (obstipação, diarreia, vômitos, dor abdominal), alterações cutâneas (vermelhidão, secura, rash), sintomas urinários (alteração da frequência urinária, mais acidentes), problemas visuais (fotofobia, dor ocular, manchas, deterioração da visão), dificuldade aumentada na deglutição. Grupo glicopirrônio: sintomas gastrointestinais (obstipação), sintomas comportamentais (instabilidade, não cooperação, agressividade, falta de energia, cansaço excessivo, alteração do sono, agravamento das crises epiléticas (n=4)), sintomas urinários (incontinência urinária, diminuição da frequência urinária), rash cutâneo, dificuldade em engolir. Grupo escopolamina: Alterações comportamento (sonolência, agitação, irritabilidade, agressividade, alteração do sono, diminuição da vocalização), reações cutâneas, obstipação
	Descontinuação do tratamento e causa	Grupo trihexifenidil: Aos 3 meses: 57% Aos 12 meses: 81% Grupo glicopirrônio: Aos 3 meses: 36% Aos 12 meses: 63% Grupo escopolamina: Aos 3 meses: 58% Aos 12 meses: 82%	Grupo trihexifenidil: percepção de falta de melhoria, efeitos laterais, ou ambos; outras (sem necessidade de uso; recusa da criança) Grupo glicopirrônio: percepção de falta de melhoria; efeitos laterais, ou ambos; outras (melhoria da sialorreia, instabilidade clínica, decisão de mudança de tratamento para toxina botulínica, mudança de país) Grupo escopolamina: ausência de melhoria, efeitos adversos (NR), ambos
Jeraisy et al (2020)²²	Efeitos secundários	NR (possível sobreposição)	Taquicardia; alterações visuais; retenção urinária.
	Descontinuação do tratamento e causa	NA	NA

NR: não reportado; NA: não aplicável

do dispositivo, tornando-se significativo às 24 horas e retornando ao nível basal após 12 horas da sua remoção.¹⁶

Possibilidade de gestão de efeitos adversos

Alguns autores reportam a sua tentativa de gestão dos efeitos adversos do tratamento. A propósito dos efeitos cutâneos locais, McGeachan sugere a utilização de corticosteróide tópico no local de reação cutânea como método de aumentar a tolerabilidade do sistema transdérmico.⁸ Relativamente aos efeitos secundários oftalmológicos, em 2017, um grupo de oftalmologistas de Glasgow²³ relatam, numa série de casos de crianças a utilizar escopolamina transdérmica, um conjunto de efeitos adversos oftalmológicos como fotofobia e diminuição da acuidade visual secundária a dilatação pupilar e defeitos de acomodação num grupo de crianças com paralisia cerebral, chamando a atenção para o facto de alterações de visão poderem intensificar dificuldades de aprendizagem. No entanto, salientam que o uso de óculos de correção é apropriado nestes doentes para compensar os defeitos de acomodação e até mesmo a fotofobia.

Seleção dos doentes

Algo que consideramos igualmente importante salientar é que a escopolamina tem contra-indicações absolutas, como antecedentes pessoais de glaucoma de ângulo fechado, e relativas, nomeadamente glaucoma de ângulo aberto, obstrução infravesical, psicose e história de convulsões,²⁴ pelo que a seleção dos doentes deve ser criteriosa.

Também os efeitos centrais dos anticolinérgicos, particularmente nas funções cognitivas, devem ser tidos em conta, particularmente numa utilização a longo-prazo, em populações com doença neurológica de base.

Variabilidade da dose utilizada

Relativamente à dose de escopolamina utilizada, 3 dos trabalhos^{6,16,18} utilizam um dispositivo transdérmico de 1,5 mg/2,5 cm², que tem duração útil de 72 horas. O estudo observacional retrospectivo de McGeachan⁸ relata que, no Reino Unido, as doses prescritas variam entre 1/4 de adesivo de 1 mg a cada 72 horas, até 1,5 mg por 24 horas. A dose mais comumente prescrita, segundo o mesmo autor, é de 1 mg por 72 horas, seguida da dose de 0,5 mg (meio adesivo) para o mesmo tempo. Referem que todos os indivíduos que utilizaram a dose de meio adesivo (n=7) tiveram melhoria sintomática, mas não mencionam a possibilidade de diferenças de incidência de efeitos adversos relacionada com a dose. Três autores utilizam sistemas de escalada progressiva de dose ao longo do tempo de estudo²⁰⁻²²: até à resolução da sialorreia, até atingir a dose máxima de um adesivo ou à máxima dose tolerada por surgimento de efeitos adversos. A dose definitiva é posteriormente mantida até ao final do estudo, não existindo referência às doses finais para cada doente. Apesar da titulação da dose ser provavelmente útil na

prática clínica, ao invés da utilização da totalidade do adesivo *ab initio*, também estes estudos reportam uma grande taxa de descontinuação. Seria desejável a exploração deste tópico em publicações futuras, pois a possibilidade de controlo parcial da sialorreia com menores doses de escopolamina poderia permitir a redução da incidência de efeitos adversos e, conseqüentemente, da sua descontinuação.

Limitações dos estudos

Os estudos mencionados parecem mostrar grande eficácia da escopolamina no controlo da sialorreia, sendo os resultados bastante variáveis entre si. Alguns destes trabalhos incluem populações notoriamente pequenas, condicionando uma baixa significância estatística. A variabilidade dos resultados poderá também ser explicada pela dificuldade na quantificação da sialorreia. A quantificação volumétrica da saliva perdida providenciaria uma medida mais objetiva, no entanto a dificuldade prática na sua medição condiciona esta objetivação. O uso de escalas semi-quantitativas clínicas e observações subjetivas (observações do cuidador, número de troca de roupa ou bibes) poderá afetar a reprodutibilidade dos resultados. Também os estudos retrospectivos analisados apresentam limitações relacionadas com a ausência de dados, perdas de *follow-up* e com o próprio desenho de estudo. São necessários novos estudos prospetivos, com grupos maiores, medidas de *outcome* reprodutíveis e maior tempo de *follow-up*.

Implicações práticas

A escopolamina na sua formulação transdérmica demonstra efeito benéfico na melhoria da sialorreia, salientando-se, no entanto, a percentagem crescente de descontinuação da mesma com o aumento do tempo de utilização (semanas a meses). Um autor sugere maior utilidade da escopolamina em utilizações temporárias (por exemplo, cicatrização de feridas periorais).

O glicopirrónio mereceu a recomendação em detrimento da escopolamina por parte de dois autores. Os autores do ensaio controlado que comparou diretamente a escopolamina com este fármaco concluíram a sua superioridade, por apresentar menor taxa de descontinuação. Este constitui o único estudo prospetivo e randomizado que compara a escopolamina com outro fármaco. Apesar de aprovado pela FDA para tratamento da sialorreia crónica grave em populações pediátricas, em Portugal o glicopirrónio é comercializado apenas em formulação em pó para inalação, com indicação terapêutica para alívio sintomático na doença pulmonar obstrutiva crónica.¹⁷

A evidência apresentada não permite ainda concluir relativamente à superioridade de uma linha de tratamento no que toca à sialorreia – destaca-se a paucidade de ensaios randomizados e controlados que comparem as

alternativas terapêuticas mais frequentemente utilizadas na prática clínica.

Conclusão

A sialorreia pode constituir um desafio terapêutico, sendo essencial considerar o equilíbrio entre o alívio sintomático e a gestão dos efeitos adversos das diferentes opções

de tratamento. Conclui-se que a escopolamina, particularmente na sua formulação transdérmica, parece apresentar efeito benéfico no controlo da sialorreia em doentes com patologia neurológica, apresentando, no entanto, taxa crescente de descontinuação ao longo do tempo de utilização, devido a efeitos adversos. A escassez de evidência existente não permite ainda concluir relativamente à superioridade de uma linha de tratamento.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte Financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financial Support:** This work has not received any contribution grant or scholarship. **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências / References

- Referências1. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins*. 2013;5:1010-31.
- Hockstein N, Samadi D, Gendron K, Handler S. Sialorrhea: A Management Challenge. *Am Fam Physician*. 2004; 69: 2628-34.
- Johnson H, Scott A. Saliva Management. In: *Dysphagia: Foundation, Theory and Practice*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd;2006. p. 126.
- Glickman S, Deaney CN. Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type a: Description and rationale for an injection procedure with case report. *Eur J Neurol*. 2001;8: 567-71.
- Banfi P, Ticozzi N, Lax A, Guidugli GA, Nicolini A, Silani V. A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care*. 2015;60:446-54. doi: 10.4187/respcare.02856.
- Mato A, Limeres J, Tomás I, Muñoz M, Abuín C, Feijoo JF, Diz P. Management of drooling in disabled patients with scopolamine patches. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69: 684-8.
- Squires N, Wills A, Rowson J. The management of drooling in adults with neurological conditions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012, 20: 171-6. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835328ec.
- McGeachan AJ, Hobson EV, Al-Chalabi A, Stephenson J, Chandran S, Crawley F, et al. A multicentre evaluation of oropharyngeal secretion management practices in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017; 18:1-9.
- Jongerius PH, Van Tiel P, Van Limbeek J, Gabreëls FJ, Rotteveel JJ. A systematic review for evidence of drugs to treat drooling. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 911-14.
- You P, Strychowsky J, Gandhi K, Chen BA. Anticholinergic treatment for sialorrhea in children: A systematic review. *Paediatr Child Health*. 2021;27:82-7. doi: 10.1093/pch/pxab051.
- Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment - botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses*. 1997; 48: 337-9.
- Yu YC, Chung CC, Tu YK, Hong CT, Chen KH, Tam KW, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin for treating sialorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2022;29:69-80. doi: 10.1111/ene.15083.
- Shehee L, O'Rourke A, Garand KL. The role of radiation therapy and botulinum toxin injections in the management of sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020;21:205-21. doi: 10.1097/CND.0000000000000273.
- Schild SD, Timashpolsky A, Ballard DP, Horne S, Rosenfeld RM, Plum AW. Surgical management of sialorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;165:507-18. doi: 10.1177/0194599820985165.
- Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [homepage da internet]. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=017874>
- Brodtkorb E, Wyzocka-Bazowska MM, Lillevold PP, Sandvik L, Saunte C, Hestnes A. Transdermal scopolamine in drooling. *J Ment Defic Res*. 1988; 32:233-7.
- Infarmed.pt [homepage da Internet]. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento>
- Lewis DW, Fontana C, Mehallick LK, Everett Y. Transdermal scopolamine for reduction of drooling in developmentally delayed children. *Dev Med Child Neurol*. 1994; 36:484-6.
- Parr JR, Weldon E, Pennington L, Steen N, Williams J, Fairhurst C, et al. The drooling reduction intervention trial (DRI): a single blind trial comparing the efficacy of glycopyrronium and hyoscine on drooling in children with neurodisability. *Trials*. 2014;15: 60.
- Parr JR, Todhunter E, Pennington L, Stocken D, Cadwgan J, O'Hare AE, et al. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. *Arch Dis Child*. 2018; 103: 371-6.
- Reid SM, Westbury C, Guzys AT, Reddihough DS. Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:346-53. doi: 10.1111/dmcn.14350.
- Al Jeraisy M, AlFuraih M, AlSaif R, AlKhalifah B, AlOtaibi H, Abolfotouh MA. Efficacy of scopolamine transdermal patch in children with sialorrhea in a pediatric tertiary care hospital. *BMC Pediatr*. 2020;20:437. doi: 10.1186/s12887-020-02336-x.
- Saeed M, Henderson G, Dutton GN. Hyoscine skin patches for drooling dilate pupils and impair accommodation: spectacle correction for photophobia and blurred vision may be warranted. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49:426-8.
- Food and Drug Administration. [homepage na Internet]. [consultado Jan 2022] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017874s0381bl.pdf