

TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DA SIALORREIA NOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON.

BOTULINUM TOXIN FOR TREATMENT OF SIALORRHEA IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE.

Jessyca Botelho Franck¹, Rita de Cassia Leite Fernades², Flavio Henrique de Resende Costa³, Ana Lucia Zuma de Rosso⁴

RESUMO

A sialorreia/ptialismo é um sintoma não motor frequente da doença de Parkinson, que pode causar impacto na saúde e na qualidade de vida dos pacientes. O sintoma decorre da combinação da disfagia com disautonomia e, muitas vezes, também do efeito adverso de drogas frequentemente utilizadas no tratamento de sintomas da doença, como por exemplo, os antipsicóticos atípicos e os inibidores da acetilcolinesterase. Diversas opções terapêuticas são utilizadas na prática clínica para controle da sialorreia, dentre elas, drogas anticolinérgicas ou antagonistas dos receptores adrenérgicos, injeção de toxina botulínica, cirurgia, radioterapia e terapias comportamentais e fonoaudiológicas. Este trabalho faz uma revisão das propostas terapêuticas até o presente momento para controlar a secreção de saliva dos pacientes com doença de Parkinson. A injeção de toxina botulínica nas glândulas salivares guiada por ultrassom é a opção com mais evidência de eficácia e segurança, de acordo com os últimos estudos.

Palavras chave: Sialorreia; Doença de Parkinson; Toxina Botulínica Ultrassonografia.

ABSTRACT

Sialorrhea is a frequent nonmotor symptom in Parkinson's disease (PD) that influences the patients' health and quality of life. The symptom arises from a combination of difficulty in swallowing saliva, autonomic dysfunction or as a side effect of frequent used drugs to control symptoms of the disease, as for example, atypical antipsychotics and acetylcholinesterase inhibitors. In clinical practice, different therapeutic approaches are used to control sialorrhea, such as anticholinergic or beta adrenergic antagonistic drugs, botulinum toxin injection, surgery, radiotherapy, behavioral psychotherapy and speech therapy. This paper reviews the therapeutic options available until now to control the loss of saliva from PD patient. Botulinum toxin injection in the salivary glands guided by ultrasound shows the best efficacy and security profile, according to the last published data.

Keywords: Sialorrhea; Parkinson's Disease; Botulinum Toxin; Ultrasonography

¹Pós-Graduanda, Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, UFRJ.

²Doutora em Neurologia pela UFRJ; Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

³Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRJ.

⁴Doutora em Neurologia; Chefe do Serviço de Neurologia do HUCFF-UFRJ; responsável pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento do HUCFF.

Endereço para correspondência: Jessyca Botelho Franck e-mail: dra.jessycafranck@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, depois da demência de Alzheimer, atingindo 1 a 2% da população acima dos 60-65 anos de idade em diferentes países¹. Nenhum fator de risco foi claramente identificado, exceto a idade, e a etiologia da doença permanece desconhecida². À presença da DP, associa-se um aumento do risco de mortalidade global quando em relação a controles pareados (risco relativo: 1,6 a 3,0)³.

Apesar de caracterizada clinicamente pelos sintomas motores de tremor de repouso, bradicinesia e rigidez assimétricos, na atualidade, a DP é definida como uma doença que também inclui sintomas não motores, causados por disfunção de múltiplas populações neuronais². Os sintomas não motores da DP incluem comprometimento cognitivo, depressão, distúrbios do sono, sintomas gastrointestinais, incluindo a sialorreia, e outras manifestações disautonômicas. Alguns sintomas não motores guardam o potencial de causar mais morbidade do que as próprias manifestações motoras em algumas fases da doença⁴.

A sialorreia ocorre quando a produção salivar excede a capacidade do paciente de deglutir a saliva e/ou de mantê-la na cavidade oral. Quase todo transtorno que prejudica o movimento orofacial ou a função de deglutição pode resultar em escape de saliva (ptialismo). A sialorreia ocorre em aproximadamente três quartos dos pacientes com DP e pode causar broncoaspiração, infecções perorais, queilite, cáries dentárias, halitose, desidratação, dificuldades para falar e comer, além de prejuízo social, resultando em comprometimento da qualidade de vida⁵.

O tratamento da sialorreia na DP representa um desafio pela baixa eficácia das drogas anticolinérgicas, associada à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos indesejáveis na maioria dos pacientes. Até o momento, a injeção local de toxina botulínica (TB) nas glândulas salivares é a opção terapêutica com mais evidência de eficácia e segurança, principalmente se for guiada por ultrassonografia⁶. A TB pode reduzir a salivação excessiva via desnervação química reversível - ao impedir a liberação de acetilcolina na junção neural, bloqueia a atividade parasimpática na glândula⁷.

O presente artigo tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o estado-da-arte atual no tratamento da sialorreia dos pacientes parkinsonianos, enfocando o uso da TB.

MÉTODOS

A plataforma de pesquisa consultada foi a MEDLINE (PubMed) no período compreendido entre janeiro de 2007 e novembro de 2017. Os termos de busca utilizados foram: “sialorrhea” and “botulinum toxin” and “ultrasonography”; (“sialorrhea” or “swallowing”) and “parkinson’s disease”; “sialorrhea” and (“treating” or “treatment”); “sialorrhea” and “botulinum toxin”. Apenas os artigos escritos em português ou inglês foram considerados. Com os termos acima mencionados, localizamos 30, 321, 381 e 175 trabalhos publicados respectivamente, dentre os quais, 281 atendiam à proposta desta revisão e foram, portanto, analisados. Apenas não se encontram nos termos de busca acima mencionados os trabalhos usados como referência que abordam critérios diagnósticos e epidemiologia na DP, bem como aqueles que elucidam a história, biologia e farmacologia da TB. No total, 26 artigos que contemplavam os pontos essenciais a serem abordados neste trabalho foram selecionados.

RESULTADOS

Mecanismos da sialorreia na doença de Parkinson

A sialorreia é definida como uma inabilidade de controlar as secreções orais, resultando em acúmulo de saliva na cavidade oral; o ptialismo decorre do seu extravasamento para fora da cavidade oral⁸. A sialorreia/ptialismo pode ocorrer, isoladamente ou em conjunto, pelo aumento da produção de saliva, uma função essencialmente da via eferente do sistema nervoso parassimpático; à falha de mecanismos que eliminam a saliva da cavidade oral, como ocorre na disfagia e às alterações de postura que levam à flexão cefálica exagerada⁹.

Na DP, sugeriu-se que o ptialismo decorreria tanto da excessiva produção de saliva quanto pelo comprometimento da deglutição e postura cervical⁸. Em 2008, Nicaretta et al analisaram a atividade das glândulas parótidas nos pacientes com DP através da cintilografia de glândulas salivares e concluíram que a sialorreia não se deu pelo excesso da produção de saliva, mas sim pelo aumento da velocidade de sua excreção¹⁰.

A queixa de ptialismo aumenta com a gravidade da doença, tornando-se mais frequente nos estágios mais avançados da DP. A hipersalivação noturna costuma preceder a sialorreia que ocorre durante o dia, e se associa à

abertura involuntária da boca e à disfagia¹¹.

Opções terapêuticas para sialorreia na DP

Antes de se iniciar qualquer tratamento farmacológico, é recomendável, se possível, retirar os medicamentos que podem agravar a sialorreia, como os inibidores da acetilcolinesterase e os antipsicóticos. Além disso, o próprio tratamento medicamentoso dopaminérgico ajustado pode contribuir para o controle da sialorreia, apesar da resposta ser apenas parcial⁶. Os fármacos mais estudados para tratar a sialorreia são aqueles com efeito anticolinérgico, os agonistas dos receptores adrenérgicos centrais e os sorotipos A e B da toxina botulínica (TB/A e TB/B)⁶.

Anticolinérgicos

O bloqueio de receptores colinérgicos, especialmente o subtipo M3, pode minimizar a secreção salivar. Portanto, os anticolinérgicos podem ser usados para reduzir o excesso de saliva. No entanto, como os agentes disponíveis não são seletivos para os receptores M3, eles podem produzir efeitos adversos indesejáveis, como confusão mental, alucinações, constipação intestinal, retenção urinária e sonolência. Além disso, todos os medicamentos anticolinérgicos estão contraindicados na presença de doenças cardíacas, glaucoma, estenose pilórica, hipertrofia prostática, insuficiência hepática ou renal¹².

Nas recomendações atuais da Sociedade Internacional de Distúrbios do Movimento (Movement Disorders Society – MDS) são citados, além da TB/A e TB/B, o spray de brometo de ipratrópio e o glicopirrolato para o tratamento do ptialismo. De acordo com essa revisão, não existem provas suficientes sobre a eficácia e segurança do spray de brometo de ipratrópio para o tratamento de sialorreia na DP¹³. Estudo feito com brometo de ipratrópio sublingual em 17 pacientes com sialorreia devido à DP, não mostrou diferença significativa na mensuração objetiva no final de duas semanas de tratamento com a droga, quando comparado ao placebo, apesar de ter havido um efeito leve na medida subjetiva. Também não houve diferenças significativas de efeitos adversos entre os dois grupos¹⁴.

Arbouw *et al* realizaram um ensaio clínico randomizado com a administração de 1 mg de glicopirrolato duas vezes ao dia em 23 pacientes com DP pareados com um grupo placebo durante quatro semanas, onde houve melhora clinicamente significativa da sialorreia em 39% dos pacientes com DP.¹⁵ Portanto, o glicopirrolato é eficaz para o tratamento de curta duração da sialorreia na DP, mas

não existe evidência suficiente quanto ao tratamento superior a uma semana, nem provas suficientes sobre a sua segurança¹³.

Agonistas do receptor adrenérgico

A ativação dos receptores alfa2 adrenérgicos pode melhorar a sialorreia, enquanto os antagonistas desse receptor, como a clozapina, podem provocar hipersalivação. Não há recomendações atuais para o uso de agonistas de receptores adrenérgicos para tratar o ptialismo na DP. No entanto, a clonidina e o modafinil podem ser considerados, de acordo com os resultados de pequenos estudos anteriores⁶.

Toxina Botulínica

Embora a TB tenha muitas indicações terapêuticas, apenas recentemente foi proposta como opção na gestão da sialorreia. Esta potente neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, reduz a produção de saliva inibindo a liberação de acetilcolina nas junções neurosecretórias pré-sinápticas das glândulas salivares. Este efeito foi relatado pela primeira vez em adultos com DP há cerca de 20 anos. Desde então, vários estudos de coorte e ensaios clínicos investigaram ainda mais o uso de toxina botulínica no tratamento do ptialismo na DP e em diversas outras condições neurológicas⁷.

A TB é produzida por cepas de bactérias anaeróbias e formadoras de esporos. Aquelas do gênero *Clostridium* são as substâncias naturais mais potentes, uma vez que uma dose de 50ng é suficiente para causar botulismo no seu humano¹⁶. Essa toxina é uma proteína formada por uma cadeia leve e uma cadeia pesada. A cadeia pesada tem dois domínios funcionais, sendo um o domínio terminal C que se liga aos receptores terminais dos nervos periféricos, e o outro, o domínio terminal N que participa da translocação da cadeia leve para o citoplasma da célula nervosa. As cadeias leves, por sua vez, são metaloproteinases de zinco que bloqueiam a liberação do neurotransmissor acetilcolina nas sinapses colinérgicas através da clivagem da proteína SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) attachment receptor) levando ao bloqueio da neurotransmissão parassimpática¹⁶.

Hoje existem sete sorotipos de toxina botulínica (de A a G) e vários subtipos dentro de cada sorotipo. Por não causar degeneração axonal, nem ser citotóxica, o efeito da TB é totalmente reversível. A injeção de TB/A tornou-se o tratamento de escolha para as afecções humanas

causadas por hiperatividade dos terminais nervosos colinérgicos periféricos¹⁷. A duração da ação da TB é um dos principais determinantes do uso clínico. As TB/B, E e F causam efeitos benéficos similares à TB/A, porém a curta duração desses efeitos exigiria doses muito elevadas que poderiam desencadear respostas imunológicas. Apesar da TB/C ter um perfil de ação semelhante ao da TB/A, pode ter um efeito citotóxico ao neurônio motor¹⁷.

Hoje, tanto a TB/A quanto a TB/B são utilizadas na prática clínica através de várias preparações comerciais. A neurologia começou a utilizá-las, inicialmente para tratar blefaroespasma e espasmo hemifacial, depois para tratar distonia em músculos maiores, outros distúrbios do movimento e espasticidade¹⁸.

A injeção de TB nas glândulas submandibulares e parótidas tem sido proposta desde 1997 por Bushara e hoje é considerada uma terapia segura e eficaz no tratamento da sialorreia, comprovada por diversos ensaios clínicos^{19,20}. A escolha da TB no tratamento do ptialismo decorrente da DP mostrou-se eficaz através de vários ensaios abertos, estudos retrospectivos, estudos de caso e ensaios clínicos controlados⁹ e, de acordo com as recomendações da MDS a respeito do tratamento da sialorreia na DP, apenas o tratamento com injeção salivar de TB/A e TB/B teve evidências suficientes para terem seu uso clínico recomendado¹³.

No estado não estimulado, 70% da saliva é secretada pelas glândulas submandibulares e sublinguais. Por outro lado, no estado estimulado, quando o fluxo salivar é cinco vezes maior do que no repouso, as glândulas parótidas fornecem a maior parte da saliva⁹. As glândulas salivares sublinguais, por sua menor contribuição para a produção salivar (principalmente mucosa) e pela sua localização anatômica relativamente inacessível, geralmente não são injetadas²¹. A TB geralmente é administrada bilateralmente através de uma injeção em cada glândula, normalmente a parótida e a submandibular, totalizando duas ou quatro injeções de cada lado.²²

Um ensaio clínico randomizado foi feito com 15 pacientes de esclerose lateral amiotrófica (ELA) e 12 pacientes com DP que apresentavam sialorreia e que receberam injeções guiadas por ultrassom de TB/A ou de TB/B nas glândulas salivares. Os tratamentos com ambas as formulações resultaram melhorias subjetivas e objetivas em todos os pacientes. O único efeito colateral relacionado à toxina foi uma alteração na espessura da saliva²³. De acordo com uma metanálise de 2012 a respeito da injeção de TB nas glândulas salivares, os efeitos colaterais mais co-

muns dos trabalhos foram: aumento da espessura da saliva (3,9%), disfagia (3,3%), xerostomia (3,3%) e pneumonia (2,2%)⁷. Além disso, no longo prazo pode ocorrer a formação de anticorpos que reduzem o efeito terapêutico da toxina.

Em sua revisão, Srivanitchapoom et al definiram as doses de TB utilizadas nas glândulas submandibulares e parótidas, de acordo com os trabalhos anteriores, considerando os diferentes sorotipos disponíveis no mercado (Quadro)⁶.

Quadro – Doses de toxina botulínica para injeção em glândulas salivares de pacientes com a doença de Parkinson para tratamento da sialorreia/ptialismo⁶.

	Parótidas (unilateralmente)	Submandibulares (unilateralmente)
Onabotulinum Toxina A	5 a 50 unidades	5 unidades
Abobotulinum toxina A	75 a 146.2 unidades	78.7 unidades
Rimabotulinum toxina B	500 a 2000 unidades	250 unidades

Técnica guiada pelo ultrassom

A injeção de TB nas glândulas parótidas e submandibulares para o tratamento da sialorreia, quando guiada por ultrassom, fornece uma visualização simples, não invasiva e em tempo real dos tecidos musculares e glandulares e suas estruturas circundantes, otimizando a eficácia e a segurança do tratamento²⁴.

Chinnapongse et al realizaram um ensaio clínico prospectivo duplo cego a respeito da segurança e eficácia da TB/B no tratamento da salivação excessiva. O procedimento de injeção da toxina nas glândulas salivares foi guiado por ultrassom em todos os participantes do estudo. Uma das conclusões foi a de que o procedimento guiado por ultrassom é seguro, eficaz e bem tolerado a longo prazo sem efeitos adversos graves, sendo a xerostomia o mais comum²⁵.

Barbero et al desenvolveram um protocolo de injeção de TB/A guiada por ultrassom nas glândulas parótidas e submandibulares para o tratamento da sialorreia moderada a severa. Tal técnica produziu uma melhoria demonstrável e duradoura da sialorreia, incentivando o uso da TB/A nas glândulas salivares e destacando o papel da orientação do ultrassom para produzir melhores resultados em termos de eficácia e segurança²⁴.

O tratamento da sialorreia incapacitante de pacientes parkinsonianos tem sido realizado rotineiramente no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ) por injeção de TB nas glândulas salivares guiada por ultrassom. Durante o procedi-

mento, a sonda é colocada sobre a glândula enquanto a toxina é injetada (Figura). É possível observar no monitor, em tempo real, a imagem da seringa de solução de TB penetrando na cápsula da glândula e a substância injetada se difundindo através do parênquima glandular. Isso garante que a injeção não ocorra equivocadamente na musculatura adjacente, o que poderia provocar disfagia ou em um vaso, acarretando problemas locais e sistêmicos.

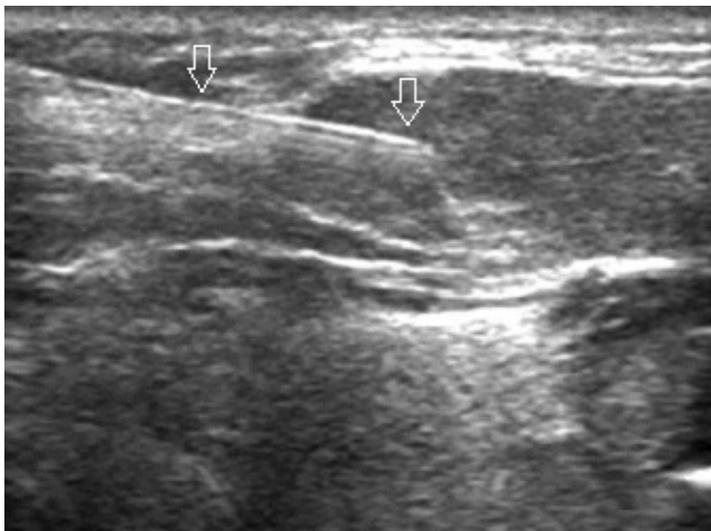


Figura – Imagem de ultrassonografia da glândula submandibular durante procedimento de injeção de toxina botulínica para tratamento de sialorreia incapacitante em paciente com doença de Parkinson avançada. A imagem linear hiperecogênica da agulha pode ser claramente visualizada dentro do parênquima glandular - setas (Imagem do Serviço de Neurologia do HUCFF-UFRJ).

Tratamento não farmacológico

Considerando que a sialorreia pode ser resultante não apenas da hipersalivação, mas também da disfagia em estágios mais avançados da DP, terapias comportamentais e fonoaudiológicas coadjuvantes devem ser oferecidas aos pacientes, em especial nos casos refratários ou com impossibilidade de tratamento por outros métodos¹¹.

Uma outra opção de tratamento tópico é a irradiação (radioterapia) das glândulas salivares. No entanto, em vista das conhecidas dificuldades e riscos de tratamento com radiação, isto só é considerado relevante no tratamento da hipersalivação quando outros métodos falham²¹.

Portanto, atualmente não há recomendação de tratamento não farmacológico da sialorreia na DP, como a terapia fonoaudiológica e a radioterapia. No entanto, modificações comportamentais e radioterapia podem ser consideradas opções terapêuticas em casos selecionados⁶.

O tratamento cirúrgico inclui a deservaçãoção, a transposição ou ligadura dos ductos salivares e, mais radi-

calmente, a excisão das glândulas salivares. Apesar da sua eficácia, a cirurgia é, por definição, um procedimento invasivo com eventos adversos potencialmente graves, como fistula salivar e formação de cistos, infecções, perda de gosto, perda de audição, disartria e defeitos irreversíveis na produção de saliva²⁴.

A estimulação cerebral profunda (Deep Brain Stimulation – DBS) tem sido proposta como terapia em casos avançados de DP. A inserção de eletrodos nos núcleos da base melhora alguns sintomas motores, mas parece impactar negativamente o processo de deglutição, piorando a perda salivar. Não há, contudo, estudos que avaliem diretamente a relação da sialorreia/ptialismo com a DBS, até o presente momento²⁶.

CONCLUSÃO

Na DP, os sintomas não motores podem ser tão limitantes quanto os sintomas motores da doença. A sialorreia/ptialismo, um sintoma não motor, causa importante prejuízo funcional e na qualidade de vida dos pacientes. A injeção de TB nas glândulas parótidas é a que tem maior evidência de eficácia e segurança em relação aos demais métodos farmacológicos e cirúrgicos. A escolha da TB como tratamento de primeira linha da sialorreia na DP decorre da sua eficácia demonstrada em diversos ensaios abertos, estudos retrospectivos, estudos de caso e ensaios clínicos controlados. A técnica guiada por ultrassom é ainda mais segura e eficaz, pois garante a injeção correta dentro das glândulas salivares, ao contrário da técnica guiada apenas por marcos anatômicos. Apesar das glândulas submandibulares estarem implicadas na produção da maior parte da salivação não estimulada, ainda não existem estudos suficientes que demonstrem a superioridade da injeção nesse sítio em relação à injeção nas glândulas parótidas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Wood LD. Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2010 Apr 1;27(4):295-310.
2. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Jan;27(1):54-60.
3. Morgante L, Salemi G, Meneghini F et al. Parkinson disease survival: a population-based study. *Arch Neurol*. 2000 Apr;57(4):507-12.
4. Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jun; 2(6).

5. Narayanaswami , Geisbush T, Tarulli A et al. Drooling in Parkinson's disease: A randomized controlled trial of incobotulinum toxin A and meta-analysis of Botulinum toxins. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Sep;30:73-7.
6. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Nov;20(11):1109-18.
7. Vashishta R, Nguyen S, White DR, Gillespie MB. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Feb;148(2):191-6.
8. Cardoso F. Botulinum toxin in parkinsonism: The when, how, and which for botulinum toxin injections. *Toxicon*. 2017 Aug 23.
9. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013 May 21;5(5):1010-31.
10. Nicaretta D, de Rosso AL, Maliska C, Costa MM. Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(4):338-41.
11. Kalf JG, Bloem BR, Munneke M. Diurnal and nocturnal drooling in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):119-23.
12. Banfi P, Ticozzi N, Lax A et al. A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care*. 2015 Mar;60(3):446-54.
13. Seppi K, Weintraub D, Coelho M et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26.
14. Thomsen TR, Galpern WR, Asante A, Arenovich T, Fox SH. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Nov 15;22(15).
15. Arbouw ME, Movig KL, Koopmann M et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*. 2010 Apr 13;74(15).
16. Peck MW, Smith TJ, Annibaldi F et al. Historical Perspectives and Guidelines for Botulinum Neurotoxin Subtype Nomenclature. *Toxins (Basel)*. 2017 Jan 18;9(1).
17. Morbiato L, Carli L, Johnson EA et al. Neuromuscular paralysis and recovery in mice injected with botulinum neurotoxins A and C. *Eur J Neurosci*. 2007 May;25(9).
18. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017 Apr;69(2):200-235.
19. Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompoliti .2007. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007 Dec;22(16).
20. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment—botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses*. 1997 Apr;48(4):337-9.
21. Wolfgang H Jost,Reiner Benecke, Dieter Hauschke et al. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 1913-1926.
22. Jost WH. The option of sonographic guidance in Botulinum toxin injection for drooling in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Jan;123(1):51-5.
23. Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 1;26(2):313-9.
24. Barbero P, Busso M, Tinivella M et al. Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia. *J Neurol*. 2015 Dec;262(12):2662-7.
25. Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov disord*. 2012; 27:219-26.
26. Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, Okun MS. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Sep;19(9):783-8.