



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

CAMILA ZILLIG PAIVA DOS SANTOS

**EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA
HIPERIDROSE PRIMÁRIA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo ao UniCEUB como requisito para a conclusão do Bacharelado em Biomedicina sob orientação da professora Dr.^a Leticia Martins Paiva.

BRASÍLIA – DF
2017

Efeitos da toxina botulínica tipo A no tratamento da Hiperidrose Primária.

Camila Zillig Paiva dos Santos¹

Letícia Martins Paiva²

Resumo

Hiperidrose é caracterizada pela produção excessiva de suor além das necessidades da termorregulação corporal, sendo classificada como hiperidrose primária, secundária e compensatória. No tratamento da hiperidrose primária, a toxina botulínica tipo A produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, age impedindo a liberação de acetilcolina nas fibras nervosas, inibindo a estimulação das glândulas sudoríparas, um método temporário que traz resultados bastante satisfatório aos pacientes. O objetivo deste estudo foi descrever os resultados dos artigos científicos que utilizaram a toxina botulínica tipo A no tratamento da hiperidrose primária. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, por meio da busca de artigos científicos datados de 2007 a 2017 nas bases de dados Pubmed/Medline, BVSMS, Scielo e Lilacs. De acordo com os estudos analisados, conclui-se que a toxina botulínica tipo A é indicada para a diminuição da excreção de suor em pacientes com hiperidrose primária, apresentando um tratamento com duração média de 7 a 12 meses. As reações adversas apresentadas como desconforto durante a aplicação do BOTOX®, parestesia e fraqueza muscular após as injeções, não afetaram a satisfação dos pacientes diante do tratamento.

Palavras-chaves: hiperidrose, tratamento, toxinas botulínicas e doenças das glândulas sudoríparas.

Effects of botulinum toxin type A in the treatment of Primary Hyperhidrosis.

Abstract

Hyperhidrosis is characterized by the excessive production of sweat beyond the body thermoregulation needs, being classified as primary hyperhidrosis, secondary hyperhidrosis and compensatory. In the treatment of primary hyperhidrosis, botulinum toxin type A produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, acts to prevent the release of acetylcholine in nerve fibers, inhibiting the stimulation of the sweat glands, a temporary method that brings results quite satisfactory to patients. The objective of this study was to describe the results of the scientific papers that used botulinum toxin type A in the treatment of primary hyperhidrosis. A narrative review of the literature was carried out, through the search of scientific articles dated 2007 to 2017 in the Pubmed / Medline, BVSMS, Scielo and Lilacs databases. According with the analyzed studies, it concludes that the botulinum toxin type A is indicated for the sweat excretion in patients with primary hyperhidrosis, during an average of 7 to 12 months. Adverse reactions presented as discomfort during the application of BOTOX®, paraesthesia and muscle weakness after the injections, did not affect patients' satisfaction with the treatment.

Palavras-chaves: hyperhidrosis, therapeutics, botulinum toxins e Sweat Gland Diseases.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Professora, doutorado pela Universidade de Brasília. Coordenadora do Curso de Estética e Cosmética do UniCEUB.

1. INTRODUÇÃO

A hiperidrose é uma condição caracterizada pela excessiva produção de suor além das necessidades termorreguladoras do organismo, podendo ser focal ou primária, generalizada ou secundária e compensatória. A primária é a forma mais comum, constituindo uma alteração crônica, idiopática e simétrica que, acomete axilas, mãos, pés e face, podendo ser isoladas ou em associação. A secundária está associada a disfunções endocrinológicas como obesidade, hipertireoidismo, menopausa, doenças psiquiátricas, infecções e drogas. E a compensatória consiste no aumento da sudorese em áreas do corpo diferentes das que foram tratadas. (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

Embora a fisiopatologia da hiperidrose primária (HP) não está totalmente elucidada, acredita-se que ocorra um distúrbio do sistema nervoso simpático, que se encontra estimulado em excesso, devido à falta de controle por parte do hipotálamo, gerando uma hipersecreção ou hipertrofia das glândulas sudoríparas écrinas de determinadas áreas anatômicas (FIGUEIREDO, 2016).

A HP acomete igualmente homens e mulheres e atinge cerca de 0,5 a 1% da população mundial, sendo considerada uma condição clínica frequente. Alguns indivíduos afetados, relatam histórico familiar da doença o que sugere a presença de fatores genéticos envolvidos. Entretanto, o suor excessivo também pode estar associado ao estresse emocional, ocupacional e social, assim como ansiedade, medo e angústia (REZENDE, 2013; SAKIYAMA et al., 2012).

Apesar de não ser considerada uma doença grave, pacientes com HP relatam frequentemente constrangimento social, profissional, psíquico e emocional, o que interfere significativamente na qualidade de vida e nas atividades diárias dos indivíduos (HASIMOTO, 2012). Quando a sudorese é intensa na região axilar pode ocorrer à presença de odor fétido (bromidrose) causado pela decomposição do suor e debris celulares de fungos e bactérias, contribuindo para o aparecimento de infecções piogênicas, fúngicas e dermatites de contato. Também podem ocorrer fissuras na pele, causadas por gotejamento espontâneo na área afetada (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

O diagnóstico da HP é eminentemente clínico, fundamentado na anamnese e história do paciente, além de testes diagnósticos como: teste de

Minor ou amido iodo usado para determinar a intensidade da HP e os locais mais afetados; teste de gravimetria que quantifica a sudorese em peso por tempo; e avaliações subjetivas para analisar a qualidade de vida dos pacientes (ROMERO et al., 2016; SAMPAIO et al., 2013).

Com intuito de reduzir a transpiração na região afetada, têm sido adotados dois tipos de tratamento: clínico e o cirúrgico. Dentre os tratamentos clínicos encontram-se os antitranspirantes à base de cloridrato de alumínio, que vão promover o bloqueio dos ductos excretores das glândulas écrinas; a iontoforese que causa bloqueio temporário do ducto do suor no estrato córneo; tratamento medicamentoso com anticolinérgicos e betabloqueadores; e à aplicação de toxina botulínica tipo A (BTX-A), que é produzida por uma bactéria anaeróbia chamada *Clostridium Botulinum*, e aplicada na glândula sudorípara causando uma desnervação química da mesma, suspendendo temporariamente a eliminação do suor devido ao bloqueio da ação da acetilcolina impedindo a estimulação das glândulas sudoríparas (CARDOSO et al., 2009; HASIMOTO, 2012).

Como tratamento cirúrgico destaca-se a simpatectomia torácica; simpatectomia lombar; lipoaspiração axilar subdérmica e a curetagem aspirativa, no qual ambas visam a retirada das glândulas sudoríparas. Entretanto, devido as complicações e efeitos colaterais adversos como a alta taxa de incidência de hiperidrose compensatória em outras regiões (em torno de 80%), alterações na mobilidade articular, retrações de pele e pneumotórax, o tratamento cirúrgico não é considerado a melhor forma para resolução dos sinais clínicos (RESENDE et al., 2013).

Sendo assim, atualmente a toxina botulínica tem se mostrando de grande significância clínica no tratamento de HP, onde estudos revelam uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes submetidos a este procedimento de aproximadamente 7 a 9 meses, devido a diminuição de cerca 75% na produção de suor (DOFT et al., 2012; LESSA; FONTENELLE, 2010). Diante disto, o objetivo deste estudo é descrever os resultados dos artigos científicos que utilizaram a toxina botulínica tipo A no tratamento da HP.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de agosto a novembro de 2017, por meio da busca de artigos científicos datados de 2007 a 2017.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed/Medline, BVSMS (Biblioteca Virtual em Saúde Ministério da Saúde), Scielo e Lilacs. Também foram utilizados livros, monografias, dissertações e teses existentes na Biblioteca Reitor João Herculino do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, no que condiz ao acervo físico e virtual.

As palavras chave cadastradas no DECS (Descritores em Ciências da Saúde) utilizadas para procura dos artigos científicos nas bases de dados BVSMS, Scielo e Lilacs foram: hiperidrose, tratamento, toxinas botulínicas e doenças das glândulas sudoríparas.

Na base de dados PubMed/Medline as pesquisas foram realizadas por meio da utilização dos Mesh Terms: hyperhidrosis, therapeutics, botulinum toxins e Sweat Gland Diseases.

Para a conjugação das palavras chaves foi utilizado o operador booleano AND que recupera títulos ou temas que contenham ambos termos da pesquisa: hiperidrose AND tratamento; hiperidrose AND toxinas botulínicas; hiperidrose AND doenças das glândulas sudoríparas. Na base de dados PubMed/Medline foi utilizado o mesmo critério exposto acima.

Como critérios de inclusão foram definidos artigos que foram publicados nos últimos 10 anos nas línguas português e inglês, disponíveis em domínio público. Também se incluíram livros – texto, teses, dissertação e monografia.

Foram excluídos desta pesquisa estudos publicados em mais de uma base de dados, os indisponíveis na íntegra, bem como editoriais e artigos de opinião ou reflexão.

Inicialmente para buscas de artigos científicos nas bases de dados, realizou-se a primeira seleção através da leitura dos títulos e posteriormente dos resumos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram escolhidos para

leitura na íntegra os artigos que condiziam com o tema deste estudo e assim iniciada a análise dos mesmos.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Glândulas Sudoríparas: conceito, funcionamento, tipos

As glândulas sudoríparas são responsáveis pela secreção do suor que é um líquido produzido quando há necessidade de perda de calor para impedir que a temperatura corporal ultrapasse 36,5°C. Sua produção é contínua e depende de alguns estímulos ambientais, como a temperatura, fatores emocionais e exercícios (HASIMOTO, 2012).

Existem dois tipos de glândulas sudoríparas presentes no corpo humano responsáveis pela produção de suor: as écrinas e as apócrinas. As glândulas écrinas, ativadas desde do nascimento, estão distribuídas em toda superfície corporal e em maior quantidade nas regiões palmar, plantar e axilar. Seus ductos desembocam na superfície cutânea e possuem inervação de fibras colinérgicas do sistema nervoso autônomo simpático (RIVITTI, 2014).

A secreção das glândulas écrinas é composta por 99% de água, cloreto de sódio, ácido láctico, ureia, além de diversos aminoácidos, apresentando-se como um líquido ácido, incolor e aquoso. Em média um indivíduo adulto elimina de 400 ml a 2 litros de água por dia por meio da transpiração, porém, a quantidade de suor produzido pode variar de acordo com a idade, raça, gênero e IMC (índice de massa corpórea). Como uma maneira de controlar a temperatura corpórea, estas glândulas recebem vários estímulos nas mais diversas situações como stress, atividade física, ansiedade, medo entre outro, onde iram secretar fluidos capazes de restabelecer a termorregulação corporal normal (HASIMOTO, 2012).

As glândulas sudoríparas apócrinas estão ligadas as glândulas sebáceas e pêlos, na derme, encontradas nas axilas, abdome, região púbica e aréolas mamárias, também são ativadas desde do nascimento. Devido a sua pouca distribuição corpórea elas não contribuem para termorregulação corporal (SOUZA; MALUF, 2015; OLIVEIRA, 2013).

O suor se faz necessário ao ser humano para que o corpo humano tenha o controle de sua temperatura, sua produção é controlada pelo centro termorregulatório do hipotálamo. O estímulo nervoso começa no córtex cerebral, passando pelo hipotálamo, medula, neurônios pré-ganglionares, gânglios paravertebrais, neurônios pós-ganglionares e por fim atinge as glândulas sudoríparas (FIORELLI et al., 2011).

Dessa forma, as glândulas écrinas são estimuladas pelo sistema nervoso simpático através de fibras colinérgicas, tendo como mediador químico da sua atividade a acetilcolina, a interrupção das fibras pós-ganglionares por qualquer método inibi a secreção de suor na área correspondente. São essas as glândulas afetadas nos pacientes com HP (OLIVEIRA, 2013).

3.2. Hiperidrose Primária

A transpiração é um processo fisiológico essencial para o corpo humano mediado pelas glândulas sudoríparas écrinas que podem ser afetadas por uma condição chamada hiperidrose que indica uma eliminação de suor disfuncional, que ultrapassa as necessidades da termorregulação (LAKRAJ; MOGHIMI; JABBARI, 2013).

A hiperidrose é classificada como hiperidrose primária (HP) possui etiologia desconhecida, podendo atingir uma só região ou mais, porém não possui nenhuma patologia de base que possa justificar o quadro hipersudorética; hiperidrose secundária (HS), quando se tem a presença de alguma patologia como distúrbios psiquiátricos, menopausa, obesidade, hipertireoidismo entre outros; e a hiperidrose compensatória (HC), conhecida como o aumento da sudorese que ocorre em partes do corpo diferentes das que foram acometidas com tratamento, em sua maioria cirúrgicos (FIORELLI et al., 2011).

Dentre todas as formas existentes, a HP é a mais comum podendo afetar regiões como palma das mãos, planta dos pés, couro cabeludo, face e a região axilar que é a mais prevalente atingindo cerca 73% dos pacientes. Os pacientes relatam uma sudorese abrupta nas regiões afetadas, sem necessariamente

estarem associadas a esforço físico ou condições climáticas (FIORELLI et al. 2011; FIGUEIREDO, 2016; REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

Normalmente a HP ocorre entre 14 a 25 anos de idade, dificilmente são observados em idosos devido a regressão espontânea das glândulas sudoríparas écrinas (FIGUEIREDO, 2016). A HP pode afetar tanto, homens quanto mulheres, entretanto, pelo fato das mulheres se incomodarem mais e procurarem com maior frequência o atendimento médico, pode-se ter uma falsa impressão de que a hiperidrose seja mais predominante neste gênero. Existe evidências de uma possível ligação genética, onde são levantadas algumas hipóteses sobre o padrão de transmissão da HP, sendo a mais aceita e a de que esta condição seja uma desordem de transmissão supostamente autossômica dominante com penetrância incompleta (HASIMOTO, 2012).

Apesar de não ser considerada uma doença grave, a HP causa em seus portadores profundo constrangimento social, psíquico, profissional e emocional interferindo de forma significativa na qualidade de vida e atividade diária dos indivíduos que a possuem, razão no qual muitos procuram tratamento médico (ROMERO et al., 2016).

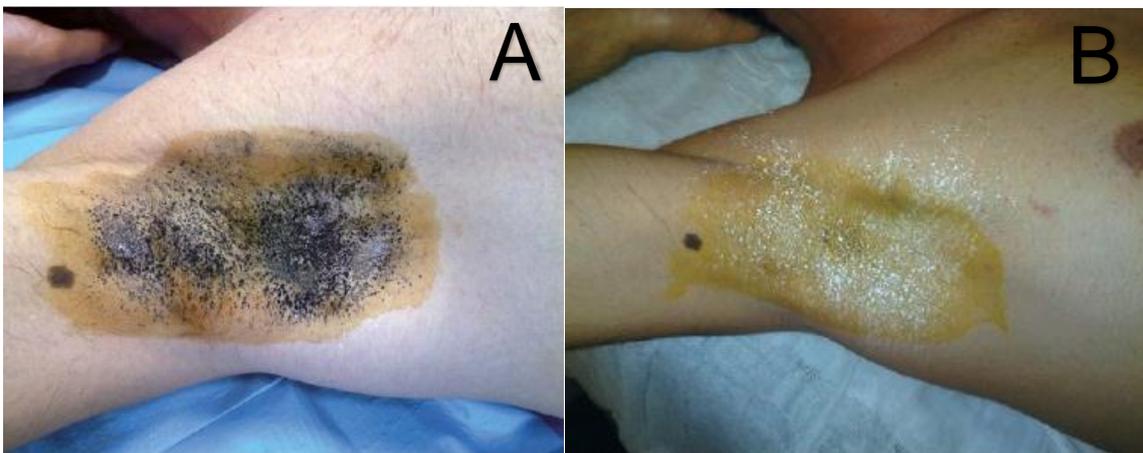
A HP pode ser causada por uma hipersensibilidade hipotalâmica por estímulo emocional do córtex cerebral ou por um aumento na atividade simpática dos gânglios T2-T3, onde as glândulas são histologicamente e numericamente normais. Assim, impulsos provenientes da área pré-motora do córtex são processados pelo hipotálamo e encaminhados por vias nervosas até as fibras simpáticas das glândulas sudoríparas écrinas, acarretando em uma grande liberação de acetilcolina e como consequência a transpiração excessiva. No período noturno devido a diminuição de impulsos nervosos desencadeados pelo estado basal, não acontece a transpiração excessiva, o que demonstra que estímulos termo sensíveis não estão relacionados a hiperidrose (SAMPAIO, 2011; KOURIS et al., 2014).

O diagnóstico de HP é feito após a constatação de transpiração excessiva, baseado no histórico do paciente e testes clínicos, como: iodo-amido ou teste de Minor, avaliação gravimétrica e avaliações clínicas, sobre as queixas que a doença provoca na qualidade de vida de seus portadores (FIGUEIREDO, 2016).

O Teste de Minor, consiste na aplicação de uma camada de solução iodada a 2%, e posteriormente, é polvilhado amido sobre a área a ser avaliada. Assim a área hiperidrótica solubiliza o iodo, o que favorece uma reação de complexação com o amido, à medida que a reação vai acontecendo a cor castanho claro da solução iodada se transforma em azul-escuro, onde pode-se observar as áreas hiperhidróticas (ROMERO et al., 2016). Apesar de não ser um teste quantitativo, ele é muito importante para identificar a localização exata da área hiperhidrótica e no acompanhamento da evolução do tratamento (BENSON et al., 2013).

A figura 1 representa aplicações do Teste de Minor, ilustrando a reação de complexação entre iodo e amido precipitada por suor, na região axilar. Permitindo a identificação de áreas de transpiração aumentada, também como os resultados referentes a evolução do tratamento.

Figura 1. (A) Teste de Minor na hiperidrose axilar. (B) Resultado do controle da hiperidrose axilar.



Fonte: Reis, Guerra e Ferreira (2011).

Já na avaliação gravimétrica, os pacientes são colocados em salas climatizadas, durante cerca de 30 minutos, onde se tem temperatura e umidade controlada. São colocados filtros de papel, previamente pesados em uma balança milimetricamente calibrada, na área afetada por um período 60 segundos a 5 minutos. Em seguida estes papeis são novamente pesados, depois e calculado a diferença de peso entre eles durante o teste, tornando possível quantificação do suor (FIGUEIREDO, 2016).

Avaliações subjetivas, por meio de questionários, podem ser aplicadas para analisar o impacto da hiperidrose na qualidade de vida dos pacientes, bem como o grau de severidade. Este é um ponto importante, pois se sabe que esta condição acarreta grande transtorno para aqueles que a possuem e é uma importante ferramenta para a indicação do tratamento e o acompanhamento do mesmo (SAMPAIO et al., 2013).

Essas avaliações são realizadas através do HHIQ (Questionário de impacto da hiperidrose), do HDSS (Escala de severidade da hiperidrose) e do DLQI (Índice de qualidade de vida dermatológica). O HDSS, demonstrado na tabela 1, é o questionário mais utilizado, pois permite uma avaliação quantitativa da severidade e do impacto na qualidade de vida antes e após o tratamento. Onde uma pontuação de 1 ou 2 indica HP leve ou moderada, e 3 ou 4 indica uma HP severa (DOFT et al., 2012).

Tabela 1. Escala de severidade da doença hiperidrose (HDSS), utilizado para avaliar o impacto desse transtorno na qualidade de vida dos seus portadores.

Pergunta	Valor
O meu suor nunca é notório e nunca interfere com as minhas atividades diárias	1
O meu suor é tolerável, mas às vezes interfere com a minha vida diária.	2
O meu suor é pouco tolerável e interfere muitas vezes com as minhas atividades diárias.	3
O meu suor é intolerável e interfere sempre com as minhas atividades diárias.	4

Fonte: Doft et al. (2012).

A escolha terapêutica é individual e deve-se levar em consideração a localidade e o grau de severidade da doença. Porém, é importante destacar que em todos os casos o tratamento clínico é considerado terapêutico inicial, sendo realizado com o uso de substâncias farmacológicas com objetivo de inibir a sudorese. (WÖRLE; RAPPRIICH; HECKMANN, 2007).

Como tratamento clínico, se tem o uso tópico de antitranspirantes a base de sais de alumínio a 20%, que de acordo com a literatura é efetivo como primeira linha de tratamento para hiperidrose axilar, geralmente são aplicados sobre a pele seca, no período noturno, e lavado pela manhã. Seu mecanismo de ação baseia-se na obstrução das glândulas écrinas ou por atrofia das células secretoras, em altas concentrações pode causar irritabilidade e queimação no local da aplicação (GONTIJO; GUALBERTO; MADUREIRA, 2011).

Considerada uma segunda linha de tratamento clínico para HP a iontoforese vem sendo utilizada desde 1952, sua técnica consiste na administração de substâncias como brometo de glicopirrônio, sulfato de atropina ou toxina botulínica pelo tegumento através de uma corrente elétrica fornecida por uma fonte de energia é distribuída com o auxílio de um eletrodo positivo (ânodo) e um eletrodo negativo (cátodo) mediante uma solução eletrolítica que segue para a pele, então a polaridade permite o transporte dessas moléculas pelo gradiente formado, ocasionando bloqueio temporário do ducto de suor no estrato córneo. No entanto seu mecanismo de ação não está totalmente compreendido e é considerado um tratamento pouco prático, doloroso (pequenos choques elétricos), risco de lesões cutâneas, dura de 15 a 30 dias, devendo ser aplicado constantemente (GRATIERI; GELFUSO; LOPEZ, 2008).

As principais medicações utilizadas no tratamento clínico da HP são os anticolinérgicos oxibutinina e o glicopirrolato, por serem fármacos antagonistas competitivos da acetilcolina, bloqueando os receptores muscarínicos na via simpática impedindo a produção de suor. Entretanto, efeitos colaterais secundários aparecem com sua administração como visão turva, retenção urinária, constipação, boca seca, distúrbios na fala e taquicardia, que demonstra que o bloqueio não é específico das glândulas écrinas (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

Como uma outra forma de tratamento clínico, se tem a toxina botulínica, que consiste na aplicação intradérmica de toxina botulínica do tipo A (BOTOX®), que irá bloquear fibras colinérgicas simpáticas pós-ganglionares na região das glândulas sudoríparas écrinas, impossibilitando a transmissão sináptica, pela inibição da acetilcolina, causando uma desnervação da glândula e interrupção temporária da sudorese excessiva (FIGUEIREDO, 2016). Suas

principais limitações estão relacionadas aos seus altos custos e seus resultados temporários, com duração média de 7 meses, como também o desconforto associado as injeções múltiplas e dolorosas, tornando necessário a administração de anestesia tópica, anestesia local ou sedação (HASIMOTO,2012).

Caso a primeira via de tratamento não ofereça resultados satisfatórios utiliza-se o tratamento definitivo ou cirúrgico como uma última opção. Que consiste na retirada ou destruição de gânglios e glândulas da cadeia simpática, como também pele ou tecido, através da simpatectomia torácica que impede o suor da face, couro cabeludo, pescoço, mãos e axilas; simpatectomia lombar (nádegas, virilhas, coxas e pés); lipoaspiração axilar e a curetagem aspirativa, no qual, ambas visam o fim definitivo da sudorese (CARDOSO et al., 2009).

3.3 A Toxina botulínica – tipo A

As neurotoxinas botulínicas são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, bacilo gram positivo e produtor de esporos, que dá origem a sete exotoxinas diferentes (B, C1 E C2, D, E, F e G), frequentemente encontradas no solo, frutas, legumes, verduras, fezes e também no trato gastrointestinal de bovinos, aves e equinos, onde é excretada pelas fezes. São consideradas como as toxinas naturais mais tóxicas existentes, sua alta toxicidade associada ao seu mecanismo de ação específico lhes confere uma alta periculosidade, o que vem sendo bastante estudado na área das ciências médicas (BENECKE, 2012).

Segundo Pinto (2014), a dose letal intravenosa de toxina botulínica varia de 0,8 a 0,9 nanograma por kg de peso corporal e a dose letal oral entre 0,2 a 1 micrograma por kg de peso. Entretanto, com o avanço dos estudos e devido a ação fisiológica da toxina, ela passou a ser utilizada dose controladas no tratamento de doenças em humanos para inibir as contrações musculares (NIGAM; NIGAM, 2010; SOARES, 2015).

O mecanismo de ação da toxina botulínica começou a ser descrita mais especificadamente por A. S. Burgen, em 1949, devido ao bloqueio da liberação

de neurotransmissores na junção neuromuscular. Em 1950, Vernon Brooks descobriu que o neurotransmissor bloqueado é a acetilcolina (ACh) (METELO, 2014). Porém na década de 70, foi realizada sua primeira aplicação como uma alternativa terapêutica para o tratamento de estrabismo, onde o oftalmologista Alan Scott injetou com êxito nos músculos extraoculares a BTX-A. Acidentalmente, em 1987, foi descoberta as suas propriedades cosméticas nas rugas de expressão faciais, por Jean e Alastair Carruthers (SOARES, 2015).

Após exaustivos testes laboratoriais e clínicos, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso terapêutico de toxina botulínica. Como consequência a mesma deixou de ser encarada como potencialmente fatal, e passou a ter grande importância no âmbito clínico e cosmético. Apesar de apresentar alguns efeitos adversos como principalmente dor durante a injeção, hematomas e parestesias, estudos demonstram que o uso de toxina botulínica tem se mostrado bastante eficaz e seguro no tratamento de diversas doenças, e, portanto, seu uso não deve ser desconsiderado (CHEN, 2012; SILVA, 2012; PINTO, 2014).

Dentre todos os tipos de exotoxinas existentes, apenas as toxinas do tipo A (BTX-A) e B (BTX-B) estão disponíveis comercialmente, porém, a do tipo A é a mais utilizada na prática clínica (DOFT et al., 2011). Atualmente existem diferentes tipos de preparações de BTX-A, a *AbobotulinumtoxinA*, nome comercial DYSPOUR®, a *IncobotulinumtoxinA*, nome comercial XEOMIN® e a *OnabotulinumtoxinA* de nome comercial BOTOX® (FIGUEIREDO, 2016).

O BOTOX® (*OnabotulinumtoxinA*) foi aprovado pela FDA, em 1989, para o tratamento do blefaroespasma, estrabismo e espasmo hemifacial associado a distonia, em pacientes com idade superior a 12 anos. Porém somente em 2004, foi aprovado pela FDA o uso de BOTOX® no tratamento de HP axilar severa em adultos. Desde então, vem sendo utilizada com sucesso nos vários outros locais afetados pela HP, especificamente nas palmas, face, plantas, virilhas e couro cabeludo (SOARES, 2015). A BTX- B (*RimabotulinumtoxinB*), nome comercial MYOBLOC®, é comercializada nos Estados Unidos e na Europa como NEUROBLOC® e foi aprovada pela FDA, em 2000, para o tratamento da distonia cervical (PINTO, 2014).

Como exposto anteriormente, hoje o BOTOX® é a única forma de toxina botulínica tipo A utilizada no tratamento de hiperidrose, como uma opção segura e eficaz. Sua aplicação se dá por injeções intradérmicas 2.5 a 5U da toxina, realizadas num padrão de grade, em 45 ou 50 pontos de 1 a 2cm de intervalo, com agulhas de pequeno calibre. As doses administradas podem ser de 50U, chegando até 200U por região e 400U por tratamento, variam de acordo com a região a ser tratada. Após a aplicação da toxina pode-se observar uma diminuição de aproximadamente 75% na produção de suor (LAKRAJ et al., 2013).

Em relação a composição do BOTOX®, cada dose contém 100U de neurotoxina, 0,5 mg de albumina humana e 0,9 mg de cloreto de sódio, dependendo da indicação clínica pode ser diluída em 1 a 8ml de solução salina a 0,9%, criando uma dose final de 1.25 a 10U por 0,1ml (SILVA, 2012). O seu armazenamento é feito a uma temperatura de 2°C – 8°C, por um período aproximado de 24 meses. Após a diluição o mesmo deve ser usado até 4 horas depois se armazenado de 2°C – 8°C, mas pode ser utilizado até 6 semanas se armazenado a 4°C (SOARES, 2015).

A administração do BOTOX® na HP pode apresentar alguns efeitos adversos, sendo os mais comuns dores durante a injeção, hematomas e incômodos que tem duração de aproximadamente dois dias após a injeção. No entanto, estes efeitos são considerados mínimos mediante o efeito fisiológico e social desencadeado pelo tratamento (METELO, 2014).

Assim, vários estudos comprovam que a utilização do BOTOX®, tem um efeito positivo na redução da HP, no qual, começa a ser percebido de 7 a 10 dias depois da sua aplicação, podendo durar entorno de 6 a 12 meses, melhorando significativamente a qualidade de vida de seus portadores (SILVA, 2012). Embora a BTX-A não apresente riscos à saúde, deve-se fazer a anamnese dos pacientes candidatos ao procedimento estético antes da aplicação do BOTOX®. Esta análise vai permitir a redução da chance de complicações e por consequência o aumento da eficácia (SOARES, 2015).

Como em todo tratamento existem contraindicações, no caso do uso de BTX-A, são excluídos pacientes com doenças no Sistema Nervoso Periférico ou

desordens neuromusculares; condições inflamatórias cutâneas no local das injeções; indivíduos com sensibilidade à toxina botulínica; mulheres grávidas ou amamentando. Não se sabe se a toxina é secretada no leite ou afeta o sistema nervoso central da criança, porém é recomendado evitar o tratamento durante esse período (METELO, 2014; SILVA, 2015; FIGUEIREDO, 2016).

A BTX-A age bloqueando a liberação pré-sináptica de vesículas de ACh, por fragmentação das proteínas de fusão (SNARE - complexo de proteínas que inclui SNAP-25, VAMP e syntaxin), impedindo a liberação dessas vesículas na membrana do neurônio colinérgico, inibindo a estimulação das glândulas sudoríparas (FIGUEIREDO, 2016). É importante ressaltar que a BTX-A não interfere na produção nem no armazenamento de ACh, como também não afeta a propagação do impulso nem a homeostasia de cálcio, sendo assim ela reduz a frequência dos potenciais excitatórios pós-sinápticos diminuindo a quantidade vesicular que contém ACh (METELO, 2014).

Com o passar dos meses, por não ser um tratamento definitivo, os receptores de ACh irão se restabelecer fisiologicamente revertendo o processo do mecanismo de ação da BTX-A. Dessa forma, devido a técnica não atingir o sistema nervoso central, o tratamento torna-se seguro, pois o bloqueio é feito somente nas vesículas ACh, ou seja, não representa riscos se for respeitado o protocolo de aplicação (RIBEIRO et al., 2014).

3.4 Resultados de estudos relacionados a utilização da Toxina Botulínica tipo A em hiperidrose primária.

Campanati et al. (2013) realizaram um estudo piloto utilizando 50 pacientes sendo 29 mulheres e 21 homens, com idade média de 38 anos, com objetivo de avaliar pacientes portadores de hiperidrose severa idiopática palmar, no quesito dor, desconforto, redução de suor, perda da força no punho e a satisfação dos mesmos quanto ao tratamento. Este estudo teve duração de 24 semanas, onde foi desenhado na palma da mão uma grade de referência com áreas quadradas de 2,25 cm², e administrado através de injeções intradérmicas 0,10ml (2U) de BOTOX® na parte central de cada quadrado, totalizando dose de 100 a 150U por paciente. Os pacientes foram avaliados mediante a escala de

severidade da hiperidrose após duas injeções, e foi observado por tanto a redução do suor a partir da 4 semana de tratamento. Porém apesar do desconforto e fraqueza relatados pelos pacientes, a eficácia das injeções tornou o tratamento satisfatório.

Lecouflet et al. (2014) realizaram um estudo com objetivo de verificar se a duração da eficácia aumenta com doses repetidas de toxina botulínica A em pacientes com hiperidrose palmar primária. O mesmo contou com a análise de 28 pacientes sendo 17 mulheres e 11 homens, entre 17 a 73 anos, no período de 2001 a 2012. Foi utilizado uma quantidade total de 500U de BOTOX® na primeira injeção, 250U por palma, distribuídas em 25 aplicações intradérmicas de 0,05 ml (10U) com distância de 1 a 2 cm em cada palma. As sessões subsequentes foram realizadas quando os pacientes relatavam a volta da sudorese, em geral realizou-se aproximadamente 4 sessões de injeções por paciente. A duração média observada da eficácia foi de 7 meses para primeira injeção e 9 meses para última, não houve relatos de hiperidrose compensatória nem de mialgia, somente dois relatos de fraqueza muscular com duração de 2 a 4 semanas, não sendo necessário a interrupção do tratamento nem modificação da dose.

Através de uma análise retrospectiva de 10 anos em pacientes com HP, Reis, Guerra, Ferreira (2011) realizaram um estudo com intuito de observar os efeitos da toxina botulínica tipo A, bem como a técnica utilizada e a duração dos resultados obtidos. Foi feita a análise de 39 pacientes sendo 14 homens e 25 mulheres, entre 16 a 41 anos, no período de 2000 a 2010. No decorrer do estudo, foram tratados ao todo 135 áreas (região frontal, região axilar, região palmar e região plantar), cada região recebeu múltiplas injeções intradérmicas numa única sessão. Com intuito de garantir uma boa cobertura e ação da toxina botulínica múltiplos pontos foram demarcados, com distância de 1 a 2 cm um do outro. A dose total de BOTOX® aplicada em cada região anatômica variou de 37,5U a 150U, com dose total máxima em cada sessão de 450U. Observou-se efeito terapêutico a partir do terceiro dia de tratamento, na primeira semana houve uma redução dos sintomas de aproximadamente 50%, e de 94% após a segunda semana. A duração média do tratamento variou de 4 a 12 meses, a maioria dos pacientes declararam estar satisfeitos com o resultado obtido mesmo ele sendo

temporário. Em alguns pacientes surgiram parestesias de mãos e dedos com desaparecimento espontâneo de aproximadamente duas semanas.

O estudo realizado por Tamura et al. (2011) inclui a análise de 7 pacientes sendo 5 mulheres e 2 homens com hiperidrose plantar. Foi utilizado um frasco de 100U de BOTOX®, aplicados 50U em cada plantar e distribuídos em 25 pontos com distancia aproximada de 2cm, resultando em uma dose de 2U em cada ponto. Em seguida, os resultados foram observados através de avaliações subjetivas e objetivas, na qual, os pacientes relataram uma melhora de 1 a 3 dias após as aplicações (média de 73%), com ausência de recidiva em até 23 semanas. O estudo demonstrou que os pacientes em geral se sentiram satisfeitos com o tratamento e o repetiriam quando os efeitos desaparecessem.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos analisados, foi possível observar que a BTX-A é indicada para a diminuição da excreção de suor em pacientes com HP, apresentando um tratamento com duração média de 7 a 12 meses. As reações adversas apresentadas como desconforto durante a aplicação do BOTOX®, parestesia e fraqueza muscular após as injeções, não afetaram a satisfação dos pacientes diante do tratamento. É importante também ressaltar que esses efeitos colaterais foram transitórios e não deixaram sequelas, mostrando que o BOTOX® é eficaz e seguro no tratamento da HP.

5. REFERÊNCIAS

BENSON, R. A. et al. Diagnosis and management of hyperhidrosis. **BMJ**, London, v. 347, n. 62, p. f6800, nov. 2013.

CAMPANATI, A. et al. Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A: results of a pilot study based on a novel injective approach. **Archives of dermatological research**, v. 305, n. 8, p. 691-697, jun. 2013.

CARDOSO, O. P. et al. Avaliação de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de hiperidrose palmar quanto à qualidade de vida e ao surgimento de

hiperidrose compensatória. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 1, p. 14-18, jan. / fev. 2009.

CHEN, S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. **Toxins**, Basel, v. 4, n.10, p. 913-939, oct. 2012.

CHIA, H. Y.; TAN, A. S. L.; CHONG, W. S.; TEY, H. L. Efficacy of iontophoresis with glycopyrronium bromide for treatment of primary palmar hyperhidrosis. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, Oxford, v. 26, n.9, p. 1167–70, Aug. 2011.

DOFT, M. A. et al. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. **Aesthetic Surgery Journal**, England v. 32, n. 2, p. 238-244, Feb. 2012.

DORNELAS, T. M. et al. Tratamento da hiperidrose axilar com lipoaspiração. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, Juiz de Fora, v. 23, n. 3, p. 145-148, set. 2008.

DUTTON, J. J.; FOWLER, A. M. Botulinum toxin in ophthalmology. **Survey of Ophthalmology**, Chapel Hill, v. 52, n. 1, p. 13-31, Jan. / fev 2007.

FIGUEIREDO, A. M. L. C. A. **Hiperidrose primária: abordagem terapêutica atual**. 2015. 58f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao Programa de Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.

FIORELLI, R. K. A. et al. Avaliação do Impacto na Qualidade de Vida de Pacientes Portadores de Hiperidrose Primária Submetidos à Simpatectomia Videotoracoscópica. **Revista Meta: Avaliação**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 7, p. 1-24, jan. /abr. 2011.

HASIMOTO, E. N. **Hiperidrose na cidade de Botucatu: prevalência, orientação, tratamento e qualidade de vida**. 2012. 92f. Tese (Doutorado), apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2012.

GRATIERI, T.; GELFUSO, M. G.; LOPEZ, V. F. R. Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n.6, p. 1490-1498, jul. 2008.

GOTIJO, T. G. et al. Atualização no tratamento de hiperidrose axilar. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Belo Horizonte, v. 3, n. 2, p. 7, jun. 2011.

KEDLAYA, D.; LORENZO, C. **Botulinum Toxin**. 2014. Medscape. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/325451-overview>> Acesso em: 19 de agosto 2017.

KOURIS, A. et al. Quality of Life in Patients with Focal Hyperhidrosis before and after Treatment with Botulinum Toxin A. **ISRN Dermatology**, Athens, v2011, p.4, fev. 2014.

LAKRAJ, A. A.; MOGHIMI, N.; JABBARI, B. Hyperhidrosis: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. **Toxins**, New Haven, v. 5, p. 821-840, apr. 2013.

LECOUFLET, M. et al. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary palmar hyperhidrosis: a study of 28 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, United States, v.70, n.6, p. 1083-1087, jun. 2014.

LESSA, L. R.; FONTENELLE, L. F. Toxina botulínica como tratamento para fobia social generalizada com hiperidrose. **Revista de Psiquiatria Clínica**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 84-86, jul.2011.

METELO, C. S. **Aplicações Terapêuticas da toxina botulínica**. 2014. 104f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Monte de Taparica, 2014.

NIGAM, P. K.; NIGAM, A. Botulinum Toxin. **Indian Journal of Dermatology**, Índia, v. 55, p. 8-14, mar. 2010.

OLIVEIRA, F. R. **Análise morfométrica de neurônios de gânglios simpáticos torácicos de pacientes com e sem hiperidrose primária palmar**. 2013. 109 f. Tese (Doutorado) apresentado ao programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2013.

PINTO, D. C. **A toxina botulínica: passado, presente e futuro.** 2014. 95f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao Projeto de Pós-Graduação, da Universidade Fernando Pessoa. 2014.

REIS, D. M. G. et al. Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 582-590, out. /dez. 2011.

REZENDE, P. S. R. et al. Hiperidrose compensatória, uma revisão: fisiologia, diagnóstico e tratamento. **Revista Médica de Minas Gerais**, Vespasiano, v. 23, p. 18-22, out. 2013.

RIBEIRO, I. N. S. et al. O Uso da Toxina Botulínica Tipo “A” nas Rugas Dinâmicas do Terço Superior da Face. **Revista da Universidade Ibirapuera**, São Paulo, v. 7, n. 7, p. 31-37, jan./jun. 2014.

RIVITTI, E. A. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti.** São Paulo: Artes Médicas, 2014.

ROMERO, R. F. et al. Palmar hyperhidrosis: clinical, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 6, p. 716-725, dez. 2016.

SAKIYAMA, B. Y. P. et al. Avaliação quantitativa da intensidade da transpiração palmar e plantar em pacientes portadores de hiperidrose palmoplantar primária. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 579-578, jul. 2012.

SAMPAIO, A. A. G. et al. Hiperidrose inframamária: caracterização clínica e gravimétrica. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v.5, n. 2, p.146-149, jun. 2013.

SILVA, J. F. N. **A aplicação da toxina botulínica e suas complicações - revisão bibliográfica.** 2012. 154f. Dissertação (Mestrado) submetido ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, da Universidade do Porto, 2012.

SOARES, C. L. **Aplicações não cosméticas da toxina botulínica em dermatologia.** 2015. 53f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao ciclo de

estudos de Mestrado integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.

SPOSITO, M. M. M. Toxina Botulínica Tipo A: Mecanismo de Ação. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 25-37, mar. 2009.

TAMURA, B. M. et al. Toxina botulínica em hiperidrose plantar avaliada através de sistema de imagens digitais. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 23-27, fev. 2011.

WORLE, B., RAPPRIICH, S., HECKMANN, N. Definition and treatment of primary hyperhidrosis. **Journal of the German Society of Dermatology**, Berlin, v. 5, n.7, p. 625-628, jul. 2007.