

A APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO MÉTODO ALTERNATIVO NO CONTROLE DA HIPERIDROSE PRIMÁRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

*THE APPLICATION OF BOTULINIC TOXIN TYPE A AS AN ALTERNATIVE METHOD
IN THE CONTROL OF PRIMARY HYPERIDROSIS: BIBLIOGRAPHIC REVIEW*

Francyele Karoline Jacinto Vieira⁸⁶

Lídia Morgana de Oliveira Santos⁸⁷

Wanessa Nascimento Castro⁸⁸

Andriely Lucas Lima e Silva⁸⁹

RESUMO

A hiperidrose é uma condição médica resultante da hiperatividade das glândulas sudoríparas écrinas, a qual resulta em uma produção excessivas e constantes de suor, além da necessidade de termorregulação corporal exigida pelo organismo. Essa hiperatividade é capaz de interferir no fator emocional e nas atividades diárias dos pacientes diagnosticados. Assim, a toxina Botulínica do tipo A é um dos métodos empregados no tratamento temporário de hiperidrose primária, e sua ação é diretamente ligada às fibras nervosas, inibindo a atividade de estimulação das glândulas sudoríparas. Tendo em mente o desconforto que a hiperidrose causa, o presente estudo tem como objetivo fornecer uma revisão da literatura sobre a eficácia do tratamento para o problema, com o uso da toxina botulínica do tipo A, além de enriquecer os bancos de dados literários sobre esse tema. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bancos de dados do Google Acadêmico e da Scientific Electronic Library Online (SciELO), selecionando estudos entre os anos de 2000 a 2020. Conforme relatado nos estudos, a aplicação intradérmica da toxina botulínica tipo A inibe de forma eficiente a sudorese nas áreas afetadas por um período de 4 a 12 meses, apresentando efeitos colaterais temporários e pouco frequentes; no entanto, requer a administração repetida e tem custo elevado. Apesar de seu custo e do efeito temporário influenciar no plano de tratamento individual, foi possível concluir que a utilização de Toxina Botulínica do tipo A é a opção terapêutica de maior recomendação quando os antitranspirantes falham.

Palavras-chave: Glândulas Sudoríparas. Hiperidrose. Toxina Botulínica Tipo A. Tratamento. Sudorese.

ABSTRACT

Hyperhidrosis is a medical condition resulting from the overactivity of the sweat eccrine glands which results in an excessive and constant production of sweat beyond the body's need for its thermoregulation. This hyperactivity is capable of interfering in the emotional and daily activities of diagnosed patients. Thus, Botulinum toxin type A is one of the methods used as a temporary treatment for primary hyperhidrosis, its action is directly on the nerve fibers inhibiting the stimulation activity of the sweat glands. Bearing in mind the discomfort of this condition, the present study aims to provide a bibliographic review on the effectiveness of hyperhidrosis treatment with the use of botulinum toxin type A, in addition to enriching the literary databases on this topic. To that end, a bibliographic research was carried out in Google Scholar and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases, selecting studies from 2000 to 2020. As reported in the studies, the intradermal application of botulinum toxin type A efficiently inhibits sweating in the affected areas for a period of 4 to 12 months, presenting temporary and infrequent side effects, however, it requires repeated administration and has a high cost. Despite its cost and the temporary effect influence on the individual treatment plan, it was possible to conclude that the use of Botulinum Toxin type A is the most recommended therapeutic option when antiperspirants fail.

Keywords: Sweat Glands. Hyperhidrosis. Botulinum Toxin Type A. Treatment. Sweating.

86 Acadêmica do Curso de Biomedicina – FAQUI - Faculdade Quirinópolis – Goiás. E-mail: francyele.karol.vieira@outlook.com

87 Acadêmica do Curso de Biomedicina – FAQUI - Faculdade Quirinópolis – Goiás. E-mail: imorgana_97@outlook.com

88 Acadêmica do Curso de Biomedicina – FAQUI - Faculdade Quirinópolis – Goiás. E-mail: wa- castro@hotmail.com

89 (Orientadora) Docente do curso de Biomedicina da Faculdade Quirinópolis. E-mail: drica_llucas@hotmail.com

INTRODUÇÃO

No Brasil, o estudo publicado por Hashimoto *et al.*, (2018) observou que 2,07% da população estudada queixaram-se de sudorese excessiva. Esses indivíduos passaram por avaliação médica e 74,5% foram diagnosticados com hiperidrose, sendo a maioria deles do gênero feminino. Essa diferença na prevalência entre os sexos, provavelmente, pode ser porque as mulheres são mais propensas a relatar a sudorese excessiva ao médico.

De fato, o suor, apesar de fisiologicamente necessário, pode gerar situações constrangedoras e desagradáveis, quando excessivo, pois interfere no trabalho, no lazer e nas atividades sociais. Esse distúrbio fisiológico é caracterizado como hiperidrose, uma condição resultante da hiperatividade das glândulas sudoríparas écrinas, que, em resposta ao aumento de estímulo do sistema nervoso autônomo simpático, passam a produzir quantidades excessivas e constantes de suor, o que chega a interferir no fator emocional e nas atividades diárias dos pacientes diagnosticados. Sua etiologia pode ser primária (focal) o que indica uma possível correlação genética, ou secundária (generalizada), provavelmente desencadeada por alguma doença, como por exemplo, infecções, doenças neurológicas ou metabólicas (HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

A transpiração excessiva ocorre quando as glândulas sudoríparas são hiperfuncionantes, ou seja, são mais ativas e resultam no aumento do suor, deixando o local úmido e frio. Além do desconforto físico e emocional, a sudorese em excesso pode causar outros problemas, em razão da decomposição desse suor, o qual contém água, alguns sais minerais, restos celulares e metabólicos. Em outras palavras, essa umidade pode ser um foco para a proliferação de bactérias e/ou fungos e dar origem à bromidrose axilar e/ou plantar, conhecida popularmente por “cc” e chulé, respectivamente. Além do odor desagradável, podem surgir sinais de maceração e descamação da pele, infecções e dermatite de contato (SILVA JÚNIOR, 2010).

O diagnóstico da hiperidrose é clínico, sendo necessários exames complementares, como a anamnese e o histórico familiar do paciente para tal diagnóstico. Após esse ser realizado, a orientação para o plano de tratamento poderá ser de duas formas, sendo elas: clínica e/ou cirúrgica, de modo que o tratamento selecionado será com base no consenso dos especialistas frente ao paciente. Dentre os tratamentos clínicos, encontram-se os antitranspirantes à base de cloridrato de

alumínio; a iontoforese, que causa bloqueio temporário do ducto do suor no estrato córneo e a aplicação de Toxina Botulínica tipo A, e suspende temporariamente a eliminação do suor, devido ao bloqueio da ação da acetilcolina na junção neuromuscular, reduzindo os impulsos transmitidos para as glândulas sudoríparas. Diante das opções terapêuticas, pesquisas comprovam que a Toxina Botulínica tipo A é o método alternativo mais empregado e eficaz para o tratamento da hiperidrose (HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019, SANTOS, 2017, REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

1 HISTORIOGRAFIA DA TOXINA BOTULÍNICA

A Toxina Botulínica é uma substância produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* descoberta em 1822, quando o médico Justinus Kerner observou que a substância causava intoxicação, sendo encontrada nas salsichas de sangue e de carne, provocando uma epidemia chamada “envenenamento salsicha” (DUARTE, 2015).

Após vários estudos, J. Kerner descobriu que essa toxina, em pequenas doses, interrompia o neurotransmissor no sistema nervoso periférico e autônomo e poderia ser usada para “diminuir a atividade do Sistema Nervoso Simpático, quando esse está associado a desordens nos movimentos, hipersecreção de fluidos corporais, úlceras provocadas por doenças malignas, delírios e raiva” (SILVA, 2012, p.3).

Em 1895, Emile Van Ermengem isolou uma bactéria encontrada nos alimentos servidos em um funeral, ocasião em que 34 pessoas foram contaminadas e algumas vieram a óbito. Na análise, foi detectada a presença da bactéria *Bacillus botulinus*, sendo tal bactéria, posteriormente, identificada com o nome científico de *Clostridium Botulinum* (SILVA, 2012; DUARTE, 2015).

Silva (2012) explica que no ano de 1920, o Doutor Herman Sommer conseguiu criar um concentrado da Toxina Botulínica tipo A, adicionando um ácido a uma cultura de bactérias de *Clostridium Botulinum*. Porém, somente em 1946, é que se obteve uma forma cristalina de Toxina Botulínica tipo A, sendo a primeira amostra produzida pelo Dr. Edward Schantz. Todavia, essa substância foi testada em 1968, por Alan Scott, com o objetivo de bloquear o Estrabismo, e a autorização para sua aplicação em voluntários portadores dessa doença ocorreu em 1978, pela Food and Drug Administration (FDA).

Em 1987, a oftalmologista canadense – Jean Carruthers – percebeu durante um procedimento que uma paciente de 38 anos, a qual recebia aplicações dessa substância, para o controle de espasmos contínuos nas pálpebras, havia tido uma redução de rugas.

A partir dessa observação e de relatos de pacientes sobre os benefícios das aplicações, a médica descobriu o potencial do uso da Toxina Botulínica tipo A, para a diminuição de rugas e linhas de expressão, sendo publicado em 1996 um artigo sobre a utilização cosmética da Toxina Botulínica pela referida médica e seu marido, o dermatologista Alastrair Carruthers (PEPINO, 2018).

No percurso histórico da Toxina Botulínica tipo A, Duarte (2015) comenta que o registro para fins terapêuticos ocorreu em novembro de 1979 e sua aprovação pelo FDA em dezembro de 1989. Também cita o reconhecimento público do Botox[®] a partir de 1990, quando a toxina passou a ser reconhecida na área estética.

Segundo informações divulgadas pela Folha de São Paulo (2007), no Brasil, a substância foi liberada pela Anvisa em 2001, para fins estéticos e para o tratamento de suor excessivo nas mãos e nos pés. E, por fim, em 2002, o FDA aprovou o uso da toxina botulínica tipo A, com o nome de Botox[®] (PEPINO, 2018).

Nota-se, no exposto, que a toxina botulínica foi utilizada para diversas finalidades no decorrer de sua história, sendo inclusive cogitada como arma biológica durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), porém esse projeto foi abandonado pelos Estados Unidos por tal toxina ser facilmente tratada com o recurso da antitoxina botulínica, ciproflaxina e outros antibióticos (SILVA, 2012).

Atualmente, é usada no tratamento da blefaroespasmó, estrabismo, distonia cervical ou torcicolo espasmódico, espasticidade, tremor, desordens vocais, paralisia cerebral nas crianças, desordens gastrointestinais, tensão, cefaleia e no controle da hiperidrose (TING; FREIMAN, 2004; SILVA, 2012).

Embora a vaidade impulsione o consumo de cosméticos e de procedimentos estéticos e cirúrgicos, tanto em mulheres como em homens, o uso da toxina botulínica é visto como uma alternativa de tratamento da hiperidrose, doença que afeta cerca de 0,5 a 1% da população mundial, independente de sexo ou faixa etária (SANTOS, 2017).

2 REVISÃO DE LITERATURA

As glândulas sudoríparas exercem um grande papel na regulação da temperatura corpórea e podem ser classificadas em écrinas (também chamadas de merócrinas) e apócrinas; a primeira se dispõem “por toda a pele, com densidade máxima nas regiões palmoplantares” (DUARTE, 2015, p. 42). Essas glândulas liberam as secreções diretamente na superfície da pele e agem como reguladoras de

temperatura. “As écrinas abrem-se diretamente na superfície cutânea e liberam suor nas axilas” (HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019, p. 94), sendo as glândulas écrinas responsáveis por eliminar 60% de fluido composto, principalmente por água e outros sais. Nas glândulas sudoríparas écrinas o suor liberado é bastante aquoso, mais significativo nas palmas das mãos e nas plantas dos pés e contém baixa quantidade de proteínas.

Por outro lado, as glândulas do tipo apócrinas “situam-se nas axilas, áreas genital, perigenital, anal, perianal e aréolas mamárias” (DUARTE, 2015, p. 42). Essas glândulas são mais curtas que as écrinas e apresentam atividade na puberdade, assim como os hormônios sexuais, liberando substância lipídicas cuja secreção mais viscosa é eliminada nos canais dos folículos pilosos, atividade essa que se difere da glândula merócrina, a qual lança sua secreção na superfície do corpo (SANTOS, s.d).

No que se refere ao mecanismo de ação da Toxina Botulínica, segundo Sposito (2004) ocorre: “difusão, neurotropismo, ligação, internalização e toxicidade intracelular que é exercida pela alta afinidade da toxina com os receptores específicos da parede intracelular do terminal pré-sináptico”. De acordo com suas palavras:

A TBA liga-se ao terminal da placa motora. Há evidências de que a cadeia pesada seja a responsável por esta ligação. A ligação acontece no nível dos receptores específicos existentes na membrana da terminação nervosa. A cadeia pesada é neurotrópica, seletiva para as terminações nervosas colinérgicas. A TBA é internalizada por endocitose para o endossoma e daí para o citossoma através de um processo onde parece estar envolvido com um sensor de pH (5,5 ou menos), que ajuda na mudança da configuração da molécula. Após a internalização, a cadeia leve da molécula é liberada no citoplasma da terminação nervosa. Uma vez no citoplasma da célula, a cadeia leve faz a quebra das proteínas de fusão, impedindo assim a liberação da acetilcolina para a fenda sináptica. Esse processo produz uma denervação química funcional, reduzindo a contração muscular de forma seletiva. A propagação do potencial de ação, a despolarização do nervo terminal, os canais de Na, K, e Ca não são afetados pela toxina. A despolarização induz a um fluxo de cálcio e momentaneamente há um aumento do cálcio intracelular, que induz a um release sincrônico e a um potencial. A toxina reduz esse potencial a um simples estímulo (SPOSITO, 2004, p. 11-2)

Quanto à ação da Toxina Botulínica tipo A sobre as glândulas écrinas, Sposito (2009) explica que a substância bloqueia os estímulos nervosos, evitando que a acetilcolina seja liberada do terminal pré-sináptico do nervo, ligue-se aos receptores colinérgicos pós-sinápticos e forme a cadeia de suor.

Nesse contexto, entende-se que a aplicação da Toxina Botulínica causa bloqueio dos nervos colinérgicos sinápticos, inibindo a liberação de acetilcolina nas fibras colinérgicas autônomas, o que ocasiona a redução de suor (TAMURA *et al.*, 2011). Isso acontece porque a toxina bloqueia:

[...] a libertação pré-sináptica de vesículas de ACh, por clivagem das proteínas SNARE, o que impossibilita a fusão dessas vesículas com a membrana do neurônio colinérgico, impedindo a estimulação colinérgica das glândulas sudoríparas e enfraquecendo/paralisando os músculos ao nível das junções neuromusculares (LAKARAJ; MOGHIMI; JABBARI, 2013 *apud* SOARES, 2015, p. 13).

Nota-se, nos estudos realizados pelos autores acima citados, que essa toxina é eficaz no controle da Hiperidrose, pois inibe a reação do hormônio neurotransmissor que provoca o aumento de secreções das glândulas sudoríparas.

Soares (2015) descreve que existem sete sorotipos de Toxina Botulínica (A–G) e que a diferença está no peso molecular, biossíntese e local de ação. A toxina do tipo A é formada pelas cadeias leve (50kDa) e pesada (100kDa), sendo que a leve é “responsável pela atividade metaloproteásica zinco, dependente que impede a liberação dos neurotransmissores, através do bloqueio das vesículas de fusão pré-sinápticas”, enquanto que a pesada é “responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio” (SOARES, 2015, p. 27). Ainda, de acordo com esse mesmo autor, “somente o sorotipo A é capaz de se formar em todos os tamanhos, incluindo o peso molecular de 900kDa” (p. 28). Os sorotipos A e B são utilizados por médicos e profissionais de saúde com habilitação, sendo o tipo A o mais indicado para fins terapêuticos e o mais potente (SANTOS, 2017).

Por sua vez, Colhado, Boeing e Ortega (2009) destacam que os sorotipos variam de acordo com suas proteínas intracelulares, mecanismo de ação e potência, porém todos inibem a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas. Os autores afirmam ainda que:

Os sorotipos A e E clivam a SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein of 25 kDa), o sorotipo C age como protease na syntaxina, ambas proteínas SNARE da membrana pré-sináptica. As TxB dos tipos B, D, F, e G clivam especificamente a VAMP (Vesicle-Associated Membrane Protein), mais conhecida com sinaptobrevina II, proteína localizada na vesícula sináptica (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009, p. 368).

Conforme já mencionado, a Toxina Botulínica age nas terminações nervosas e, assim, impede a liberação de neurotransmissores, diminuindo a concentração de acetilcolina na junção neuromuscular ou neuroglandular, dessa forma é utilizada no controle da sudorese excessiva, de dores e de inflamações.

Segundo Reis, Guerra e Ferreira (2011, p. 583) a hiperidrose é uma condição médica resultante da hiperatividade das glândulas sudoríparas, que ocasionam transpiração excessiva, principalmente nas regiões das axilas, pés, mãos, face, seios e couro cabeludo.

A hiperidrose é caracterizada pela transpiração (sudorese) excessiva e incontrolável, podendo surgir sem qualquer fator desencadeante aparente. Atinge homens e mulheres e se manifesta em várias idades. Apesar de ser indispensável para controlar a temperatura do corpo, especialmente durante a prática de exercícios físicos, o suor excessivo causa impacto significativo na vida profissional e emocional dessas pessoas. Os sintomas cessam durante o sono.

Sua etiologia é desconhecida, pode ser primária ou secundária, podendo ainda especificar como generalizada (em todas as partes do corpo) ou focal (em partes específicas do corpo). A hiperidrose primária é caracterizada como uma doença benigna, decorrente da hiperatividade do sistema nervoso autônomo simpático, o qual gera “hipertrofia glandular e hipersecreção das glândulas sudoríparas écrinas de determinadas áreas anatômicas” (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011, p. 583). Conhecida como hiperidrose frontal (testa), hiperidrose palmar (mãos), hiperidrose plantar (pés) e hiperidrose axilar (axilas).

Nas palavras de Duarte (2015, p. 40), a “hiperidrose primária é idiopática e focal. Os locais de maior produção de suor incluem as axilas, mãos, pés e a face”. Atinge cerca de 1% da população e pode ser decorrente de estresse e/ou instabilidade emocional ou ainda por situações climáticas (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011). Inicia-se, geralmente, na infância (mãos e pés) ou adolescência (axila), manifestada por suor excessivo em uma ou mais regiões anatômicas, com diferentes combinações de localização e gravidade (WESTPHAL *et al.*, 2011).

Por sua vez, a hiperidrose secundária “pode ser generalizada ou focal, e sua origem advém de uma condição subjacente, como seja a endócrina, neurológica ou distúrbios infecciosos” (DUARTE, 2015, p. 40). Em outros termos, caracteriza-se por uma sudorese generalizada, podendo ser decorrente de doenças neurológicas, de

obesidade, de distúrbios hormonais/menopausa ou de efeitos colaterais, de medicamentos ou drogas. Geralmente ocorre em todas as áreas do corpo, principalmente em pacientes com “hipertireoidismo, diabetes melito, hiperatividade da glândula pituitária e, ainda, em condições nas quais há o aumento na produção de catecolaminas, como estado de choque, hipoglicemia e feocromocitoma” (WESTPHAL *et al.*, 2011, s.p).

Reis, Guerra e Ferreira (2011) explicam que há controvérsias na forma de se manifestar entre a hiperidrose primária e a secundária, ou seja, a primária é perceptível na infância ou na adolescência, sendo que os sintomas não ocorrem durante o repouso ou sono. Já a secundária manifesta-se em todas as áreas do corpo, ocorrendo a transpiração excessiva até mesmo quando a pessoa está em repouso ou durante o sono.

É importante mencionar que a etiologia da hiperidrose é desconhecida, podendo ser decorrente de doença ou de fatores emocionais, hereditários, ocupacionais ou sociais. Esse transtorno, “quando acomete mais de uma região anatômica é chamado de hiperidrose associada”. Independente da forma em que os sintomas manifestam-se, com o passar dos anos, a hiperidrose pode se agravar (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011, p. 583).

Mesmo conhecendo a importância da transpiração e sendo esse um fenômeno natural, essa afecção, quando não tratada, apresenta grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, no seu relacionamento social e no profissional, uma vez que a sudorese excessiva pode ser acompanhada por odores indesejáveis, além de injúrias teciduais, o que pode gerar quadros de infecção e de maceração da pele (TAGLIOLATTO; LEITE; MEDEIROS, 2012).

Tamura *et al.* (2011) cita como consequência da hiperidrose a desidratação e a maceração da pele, a desidrose e a dermatite de contato. É importante mencionar que a umidade excessiva da pele, por tempo prolongado, pode causar infecções por bactérias ou fungos, além de a pele ficar mais propensa a lesões. Outras consequências fisiológicas são mãos frias e úmidas, odor desagradável nas axilas, decorrente da decomposição do suor e das células mortas.

Apesar de não ser considerada uma doença grave, a hiperidrose apresenta um impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo, nos aspectos físico, psicológico, social, afetivo e profissional. Os transtornos são inúmeros, dentre eles pode-se citar: as mãos encontram-se sempre úmidas e molham tudo o que tocam, o que causa

desconforto ao cumprimentar outra pessoa; dificuldade de leitura, de escrita e manuseio de objetos ou veículo; também, manchas nas roupas, odor desagradável, infecções por fungos ou bactérias, devido à umidade excessiva. Além do exposto, a hiperidrose craniofacial também faz com que o portador limite sua apresentação em público, pois o suor em excesso pode ser interpretado como insegurança pelo ouvinte ou interlocutor (FIORELLI *et al.*, 2011).

Com relação ao diagnóstico, não há métodos controlados que informem com precisão ou quantifiquem sua gravidade. Contudo, a avaliação do quadro clínico baseia-se no teste do iodo-amido e na gravimetria, que, no caso do primeiro teste, deve-se limpar e secar a área e em seguida aplicar “uma solução alcoólica de iodo a 3,5%. Após alguns minutos, polvilha-se amido sobre a zona a avaliar, sendo que o amido nos pontos de sudação reagirá com o iodo, apresentando um precipitado de cor púrpura” (SILVA, 2012, p. 77). Já a gravimetria “é a medida objetiva mais descrita, quantificando o suor através do peso por tempo (miligramas/min)” (DUARTE, 2015,

p. 42). Na gravimetria aplica-se um papel de filtro sobre a área seca a ser avaliada, assim, após o referido filtro absorver a sudorese, esse será colocado em uma balança de precisão para se medir a quantidade dessa (SILVA, 2012).

Quanto ao tratamento da hiperidrose primária, existem dois métodos terapêuticos, os quais apresentam-se de forma conservadora ou não invasiva, por envolverem a utilização de produtos tópicos, medicamentos, iontoforeses e toxina botulínica, além de tratamento de forma cirúrgica, o qual é aplicado quando o tratamento clínico não apresentou resultados significativos e satisfatórios (LARA; ROSSOE, 2014). Segundo Rezende e seus colaboradores (2013, p. 19):

O tratamento da hiperidrose consiste basicamente em inibir os estímulos do sistema nervoso simpático. Para o tratamento não invasivo pode-se realizar a acupuntura, dieta evitando alimentos termogênicos, uso de medicamentos anticolinérgicos ou injeção de toxina botulínica. Porém, estes não têm mostrado resultado definitivo e satisfatório.

Conforme o exposto, os tratamentos conservadores para hiperidrose primária apresentam resultados paliativos, com efeitos nulos ou temporários. Reis, Guerra e Ferreira (2011) citam alguns tratamentos conservadores, tais como: antitranspirantes à base de cloridrato de alumínio; anticolinérgicos e sedativos; iontoforese e a toxina botulínica, no caso, o tratamento feito com a toxina botulínica é o foco deste estudo.

O tratamento realizado com antitranspirantes à base de cloridrato de alumínio, possui como objetivo promover o “bloqueio dos ductos excretores das glândulas écrinas” (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011, p. 583), inibindo ou reduzindo a transpiração e o odor do suor. Embora seja de baixo custo e de fácil aplicação, apresenta efeitos colaterais como dermatite, manchas na pele e nas roupas, quando se torna necessário usar diariamente para se obter resultados temporários.

As drogas anticolinérgicas e os sedativos reduzem a estimulação das glândulas sudoríparas, porém são pouco indicados, devido aos efeitos colaterais e por não impedirem a transpiração exagerada. No tratamento com iontoforese são aplicadas pequenas quantidades de eletricidade no local, com o objetivo de bloquear as glândulas sudoríparas, de modo que esse tipo de tratamento é mais indicado em casos de hiperidrose nas palmas das mãos e dos pés, embora possa causar queimaduras e rachaduras na pele (HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019).

3 TEORIA GERAL

A Toxina Botulínica “bloqueia a liberação do neurotransmissor acetilcolina, ou seja, a transmissão sináptica, produzindo desnervação química eficaz da glândula e cessação temporária da sudorese excessiva” (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011, p.584). Portanto, essa substância interrompe os sintomas da hiperidrose, por, em média, sete meses, bloqueando a transmissão dos impulsos nervosos sobre as glândulas sudoríparas écrinas.

Embora seja um procedimento sem riscos à vida do paciente, que não necessita de internação, de modo que o paciente pode, inclusive, retornar às atividades laborais no mesmo dia, apresenta como desvantagem um efeito temporário (4 a 12 meses, média de 7 meses), de forma que se faz necessária a reaplicação de doses de reforço, as quais possuem um custo elevado e um desconforto gerado pelas aplicações. Como vantagem, tem-se a redução parcial e temporária da sudorese, o aumento progressivo da eficácia do tratamento, a melhora do estado emocional e da autoestima, contribuindo para o bem-estar dos pacientes e para o retardo do reaparecimento dos sintomas em alguns deles (REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011; DUARTE, 2015). Por sua vez, Sposito (2004) destaca a facilidade de acesso a músculos específicos, efeito sustentável e reversível e, por fim, o fato de não apresentar ausência de efeitos sensoriais nociceptivos.

A injeção de Toxina Botulínica tipo A proporciona aos pacientes resultados satisfatórios com baixo índice de complicações e efeitos colaterais, entre os quais, Queiroz (2012 *apud* HAGEMANN; SINIGAGLIA, 2019, p. 95) cita: “cefaleia, fraqueza muscular, dor no local da aplicação, náuseas e diminuição ou ausência da saliva”, de forma que é contraindicada a “pacientes alérgicos, gestantes e lactantes, crianças menores de 2 anos e idosos acima de 65 anos”.

A Toxina Botulínica é considerada segura no tratamento da hiperidrose, devendo ser injetada nas axilas, mãos ou pés, porém sua eficácia é temporária. Quanto ao método de aplicação da Toxina Botulínica A (TBX-A), Silva (2012) afirma:

Os pontos de aplicação devem ter 1 a 2 cm de intervalo;
O TBX-A deve ser aplicado na região subdermal;
Na hiperidrose palmar, não esquecer de realizar aplicações nas junções interfalângicas dos dedos, incluindo as pontas dos dedos;
As doses giram em torno de 50U, chegando até 200U por região e 400U por tratamento (SILVA, 2012, p. 79).

Com relação ao tratamento cirúrgico, Reis, Guerra e Ferreira (2011, p. 584) relatam “riscos elevados, efeitos colaterais permanentes e complicações, como hiperidrose compensatória, pneumotórax, hemotórax, síndrome de Horner, hematomas, assimetrias de resultados e grau de satisfação variável dos doentes”. Os autores comentam que é imprescindível orientar o paciente quanto aos riscos da cirurgia e sua eficácia, já que existem outras opções terapêuticas para controlar os sintomas da hiperidrose primária. Tais autores supracitados evidenciam que o cirurgião plástico deve avaliar qual é o melhor tratamento a ser indicado a cada paciente, expondo a eles os riscos, as complicações e os efeitos colaterais permanentes ou temporários dos procedimentos, bem como a necessidade de nova intervenção, dependendo do resultado obtido.

Nessa mesma linha de pensamento, Rezende *et al.* (2013) afirma:

No tratamento invasivo há interrupção dos ramos aferentes simpáticos para o hipotálamo por simpatectomia, simpaticotomia ou clipagem. Em termos de definição, a simpatectomia é caracterizada pela retirada das cadeias simpáticas, já a simpaticotomia é a secção seletiva dos ramos simpáticos (menos usada). Por fim, pode-se utilizar o clampeamento que é realizado, a inserção de grampos na cadeia simpática, a fim de tornar o processo reversível (REZENDE *et al.*, 2013, p. 19).

Observa-se que a simpatectomia torácica bilateral é um tratamento que fornece resultados promissores e pode ser realizada mediante “ressecção, termo cauterização (destruição por ondas de calor) ou clipagem da cadeia simpática” (ISHY; TERRA, 2008, s.p). Todavia, apresenta como efeito colateral o desenvolvimento de hiperidrose compensatória (HHC) ou hiperidrose reflexa (HHR), além de síndrome de Horner, dor torácica, hemotórax ou pneumotórax (REZENDE *et al.*, 2013).

Diante do exposto, o presente estudo busca investigar as seguintes hipóteses: Qual é a eficácia da aplicação da Toxina Botulínica tipo A no tratamento da Hiperidrose? Como é feito esse procedimento? Quais os benefícios e as consequências da aplicação dessa toxina?

Para buscar as respostas sobre os questionamentos acima, este estudo tem como objetivo enriquecer a literatura acerca desse tema, servindo como base para estudos posteriores, além de fornecer uma revisão e meta-análise sobre a eficácia do tratamento de hiperidrose primária, com o uso da toxina botulínica do tipo A, para melhorar a qualidade de vida dos portadores de sudorese excessiva. Buscamos explicar as causas da Hiperidrose, a história e o conceito da Toxina Botulínica, e, também, os efeitos colaterais e os benefícios da toxina botulínica tipo A em pacientes com hiperidrose.

Revista Científica da Faculdade Quirinópolis

4 METODOLOGIA

Para a construção, para a fundamentação e o desenvolvimento do presente trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica por meta-análise de trabalhos já publicados e que apresentaram resultados considerados confiáveis e satisfatórios, a respeito da eficácia da toxina no tratamento da hiperidrose.

A revisão bibliográfica é um método científico de modo quantitativo, que possui o intuito de gerar uma avaliação objetiva de resultados de produções científicas já postuladas, uma vez que, nas últimas décadas, tornou-se cada vez mais notória a necessidade de avaliar-se a expansão da ciência e da tecnologia, bem como de determinar os desenvolvimentos alcançados pelas diversas disciplinas do conhecimento. Vanti (2002), descreveu a pesquisa bibliográfica como um conjunto de metodologias de pesquisa, empregadas para mapear a estrutura do conhecimento em um campo científico, por meio de uma abordagem do tipo quantitativo e estatístico de diversos dados bibliográficos. Por conseguinte, a partir das análises de informações

referentes aos autores das pesquisas, bem como dos veículos de publicação, instituições de pesquisa e as palavras-chaves, pôde-se avaliar as tendências e o comportamento das produções científicas. Portanto, este estudo trata-se de uma maneira específica de análise sobre um determinado assunto, além de ser pré-requisito para a elaboração de investigações científicas.

Para tanto, foram utilizados banco de dados tais como Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed, em que foi possível a pesquisa de artigos científicos publicados sobre o tema selecionando, e, ainda, estudos entre o ano de 2000 e o ano de 2020. No processo de busca, foram aplicadas as seguintes palavras chaves: “Hiperidrose”, “Glândulas Sudoríparas”, “Toxina Botulínica Tipo A”, “Tratamento”, “Sudorese”.

Para a elaboração do acervo bibliográfico sobre o referente tema, foi adotado como critério de inclusão a indispensabilidade, que os artigos se tivessem sido realizados entre o ano de 2000 a 2020, os quais deviam ser escritos tanto em língua inglesa como em língua portuguesa, no entanto, os presentes autores optaram, principalmente, por artigos em português. A escolha deste período anual no presente estudo justifica-se devido à escassez de artigos científicos publicados na literatura, abordando essa temática. Para tanto, todos os resultados foram incluídos, apesar de não serem estudos atuais e randomizados. Foram excluídos da pesquisa os artigos que não obtiveram seus objetivos alcançados ou que estavam incompletos, ou artigos que não se enquadravam nos anos estabelecidos pelo presente trabalho.

Esta pesquisa foi arquitetada mediante métodos/técnicas de revisão bibliográfica/exploratória com o intuito de buscar informações e transformá-las em conhecimento científico, uma vez que o presente trabalho é do tipo teórico/descritivo com uma abordagem qualitativa. No total foram selecionados 20 artigos e textos que abordaram sobre o tema da hiperidrose e os tratamentos aplicados em quadros com sudorese excessiva, para elucidar, bem como tornar público, o conhecimento sobre a utilização da Toxina Botulínica do tipo A em tratamentos e em prevenções de hiperatividade glandular e/ou muscular que visam à melhoria da qualidade de vida dos indivíduos submetidos a tal tratamento.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No presente estudo, buscamos responder se há eficácia da aplicação da Toxina Botulínica tipo A no tratamento da Hiperidrose. De acordo com Reis, Guerra e Ferreira (2011) os resultados começaram a partir do terceiro dia de tratamento, sendo perceptível, ao final da primeira semana, uma redução de 50% dos sintomas e, após a segunda semana, uma redução de aproximadamente 94%. Outra observação relatada foi de que o tratamento dura em média de 4 a 12 meses.

Hagemann e Sinigaglia (2019) relataram que esse tratamento é eficaz, pois não apresentou riscos ao paciente e contribuiu para a melhora na qualidade de vida e satisfação do paciente.

Nosso segundo questionamento diz respeito a como é feito o procedimento. Comumente, antes de iniciar o tratamento com a Toxina Botulínica, é realizado o teste de iodoamido (teste de Minor) para detectar a intensidade da hiperidrose e os locais mais afetados. Após o teste, são marcados alguns pontos com uma distância de até 2 cm em toda a área afetada, quando aplica-se as anestésias tópica, infiltrativa local, locor-regional ou sedação, dependendo do caso clínico. A seguir, é diluído o frasco com 100 unidades de toxina botulínica tipo A, em 4 ml de solução fisiológica 0,9%, para se obter uma concentração de 2,5U para cada 0,1ml.

Nesse caso, as seringas recomendadas são de 0,5ml ou de 1ml, com sistema bloqueador (Luer Lock) e uma agulha 30G 4mm. A dose total aplicada às regiões com hiperidrose variou entre 37,5 U e 150 U, com dose média de 75 U, para cada região tratada, com duração de aplicação intradérmica de aproximadamente 35 minutos. Essas aplicações devem ocorrer em ambiente hospitalar ou em ambulatório, sem a necessidade de internação (DUARTE, 2015; REIS; GUERRA; FERREIRA, 2011).

A respeito das consequências da aplicação dessa toxina, Duarte (2015) relatou que pode apresentar efeitos colaterais como hematomas no local da aplicação, dormência ou queimação de mãos e dedos associadas à dor crônica e à diminuição da força dos movimentos. Já Reis, Guerra e Ferreira (2011) citaram reforço após dois meses da primeira sessão de tratamento.

Embora o resultado seja temporário e de custo elevado, os estudos relatam que os pacientes estão satisfeitos com a aplicação da Toxina Botulínica tipo A, pois em tratamentos cujos antitranspirantes falharam, a toxina proporcionou a redução parcial

e temporária da sudorese, melhorando o estado emocional, a autoestima e o bem-estar da pessoa.

É importante ressaltar que a maioria dos autores lidos não fizeram dosagem, e os que fizeram resultado, foram com base em outros autores, ou seja, só fizeram uma análise. Em outras palavras, a principal dosagem e a concentração de aplicação não se diferiram entre os autores aqui relatados, isso porque não fizeram testes, apenas discutiram estudos já realizados. Portanto, acredita-se que ainda haja muito a ser pesquisado sobre a aplicação da Toxina Botulínica tipo A, como método alternativo no controle da hiperidrose primária, principalmente nos quesitos dosagem e concentração, haja vista a necessidade de se ampliar as fontes de pesquisa sobre a referida temática e sobre sua eficácia.

CONCLUSÃO

A partir da revisão da literatura, concluímos que a aplicação intradérmica da Toxina Botulínica tipo A inibe, de forma eficiente, a sudorese nas áreas afetadas, por um período de 4 a 12 meses, apresentando efeitos colaterais temporários e pouco frequentes. No entanto, requer a administração repetida e tem custo elevado. Apesar de seu custo e de o efeito temporário influenciar no plano de tratamento individual, essa terapêutica é altamente empregada, quando os outros tratamentos são ineficazes, pois é uma opção segura e eficaz.

REFERÊNCIAS

COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Bornia. Toxina Botulínica no Tratamento da Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 3, Maio-Junho, 2009. Disponível em: <<https://bjan-sba.org/article/10.1590/S0034-70942009000300013/pdf/rba-59-3-366.pdf>>. Acesso em: 30 dez. 2020.

DUARTE, Maria José da Silva. **Toxina Botulínica para além da Cosmética**. 2015. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Faro, 2015. Disponível em: <<https://sapiencia.ualg.pt/bitstream/10400.1/7804/1/fim.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2020.

FIORELLI, Rossano Kepler Alvim *et al.* Avaliação do Impacto na Qualidade de Vida de Pacientes Portadores de Hiperidrose Primária Submetidos à Simpatectomia Videotoracoscópica. **Meta: Avaliação**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 7, p. 1-24, jan./abr. 2011. Disponível em: <<https://revistas.cesgranrio.org.br/index.php/metaavaliacao/article/download/100/pdf>>. Acesso em: 29 dez. 2020.

FOLHA DE SÃO PAULO. **Instituto Butantan fará a versão nacional do botox.** 2007. Disponível em: <<https://www.saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/na-imprensa/instituto-butantan-fara-a-versao-nacional-do-botox/>>. Acesso em: 14 out. 2020.

HAGEMANN, Daniela. SINIGAGLIA, Giovana. Hiperidrose e o uso da toxina botulínica como tratamento: revisão bibliográfica. **Revista Destaques Acadêmicos**, Lajeado, v. 11, n. 3, 2019. Disponível em: <<http://www.univates.br/revistas/index.php/destaques/article/view/2208#:~:text=Conclus%C3%A3o%3A%20A%20toxina%20botul%C3%AADnica%20mostrou,qualidade%20de%20vida%20dos%20mesmos>>. Acesso em: 20 out. 2020.

HASHIMOTO, Erica Nishida. **Hiperidrose na cidade de Botucatu: Prevalência, orientação, tratamento e Qualidade de vida.** 2012. 96 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2012. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/105627/hasimoto_en_dr_botfm.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 27 out. 2020.

ISHY, Augusto; TERRA, Ricardo Mingarini. **Hiperidrose.** MedicinaNet, 2008. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/831/hiperidrose.htm>>. Acesso em: 16 out. 2020.

LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina de Andrade. **Fundamentos de metodologia científica.** 6. ed., 5. reimp.. São Paulo: Atlas, 2009.

LARA, Osório Alves Corrêa de Castro; ROSSEO, Ed Wilson Tsuneo. Tratamento cirúrgico da hiperidrose axilar: "Shaving" interno das glândulas sudoríparas. **Surg Cosmet Dermatol**, Guarulhos, SP, v. 6, n. 2, p. 175-7, abr. 2014. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265531454011.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2020.

MATTOS, André. **Toxina botulínica tipo A: recomendações, contraindicações e mais!** out. 2018. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/toxina-botulinica-tipo-a-recomendacoes-contraindicacoes-e-mais/>>. Acesso em: 28 dez. 2020.

PEPINO, Luciana Leonel. **Aplicação de botox: porque ele virou o desejo das mulheres.** 2018. Disponível em: <<https://www.lucianapepino.com.br/blog/estetica/historia-do-botox-2/>>. Acesso em: 16 out. 2020.

REIS, Gilberto Marcos Dias dos; GUERRA, Ana Cristina Silva; FERREIRA, João Paulo Amaral. Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 26, n. 4, p.582-90, Lisboa, Portugal, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbcp/v26n4/a08.pdf>>. Acesso em: 16 out. 2020.

REZENDE, Rômulo Santos Peçanha *et al.* Hiperidrose compensatória, uma revisão: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v. 23, Supl. 3, p. 18-22, Minas Gerais, 2013. Disponível em: <<http://rmmg.org/exportar-pdf/1421/v23s3a03.pdf>>. Acesso em: 16 out. 2020.

SANTOS, Camila Zillig Paiva dos. **Efeitos da toxina botulínica tipo A no tratamento da hiperidrose primária**. 2017. Monografia (Bacharelado em Biomedicina) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES, Centro Universitário de Brasília, Distrito Federal, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11726/1/21507663.pdf>>. Acesso em: 25 out. 2020.

SANTOS, Vanessa Sardinha dos. "Glândula sudorípara"; **Brasil Escola**. Disponível em: <<https://brasilecola.uol.com.br/biologia/glandula-sudoripara.htm>>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

SILVA, Joana Felipe Nogueira. **A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. Revisão bibliográfica**. 2012. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade de Porto, 2012. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Nogueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2020.

SILVA JUNIOR, Marcelo Teixeira. **Mensuração e análise do Ph salivar em pacientes com hiperidrose submetidos a cirurgia de simpatectomia videotoracoscópica**. 2010. 32f. Faculdade de Odontologia de São Jose dos Campos, Universidade Estadual Paulista, 2010. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/121151/silvajunior_mt_tcc_sjc.pdf?sequence=1>. Acesso em: 16 out. 2020.

SOARES, Carolina Lourenço. **Aplicações não cosméticas da toxina botulínica em dermatologia**. Artigo de Revisão. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, fev. 2015. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/30500/1/Carolina%20Soares.pdf>>. Acesso em: 29 dez. 2020.

SPOSITO, Maria Matilde de Mello. Toxina Botulínica do Tipo A – propriedades farmacológicas e uso clínico. **ACTA FISIÁTR**. 2004; Suplemento 01. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102495/100810>>. Acesso em: 29 dez. 2020.

_____. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **ACTA FISIATR**, n. 16, v.1, p. 25–37, São Paulo, SP, 2009. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103037/101317>>. Acesso em: 29 dez. 2020.

TAGLIOLATTO, Sandra; LEITE, Oriete Gerin; MEDEIROS, Vanessa Barcellos Duque Estrada. Laser subdérmico no tratamento da hiperidrose axilar. **Surg Cosmet Dermatol**, Guarulhos, SP, v. 4, n. 1, p. 83-5, mar. 2012. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265523678013.pdf>>. Acesso em: 21 dez. 2020.

TING, P. T.; FREIMAN A. "The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox"- review, **Clin Med**, v. 4, pg 258–261. 2004.

VANTI, N. Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento. **Ciência da Informação**, v. 31, n. 2, p. 152-162, maio/ago. 2002.

WESTPHAL, Fernando Luiz. Prevalência de hiperidrose entre estudantes de medicina. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 38 n..6 Rio de Janeiro, Nov./Dec. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext &pid=S0100-69912011000600005>. Acesso em: 14 out. 2020.

Enviado em: 07/05/2021.

Artigo pré-aprovado, apresentado à comissão de bancas de TCC da FAQUI 2020/2.

RECIFAQUI
Revista Científica da Faculdade Quirinópolis