

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Amanda Ferreira Mazzini
Leticia Kaiser Alves

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO
PARA HIPERIDROSE**

São Paulo
2022

**Amanda Ferreira Mazzini
Letícia Kaiser Alves**

**Uso da toxina botulínica do tipo A como tratamento alternativo para
hiperidrose**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina do
Centro Universitário São Camilo, orientado
pelo Prof. Dr. Ronaldo Luís da Silva, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo
2022**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Mazzini, Amanda Ferreira

Uso da toxina botulínica do tipo A como tratamento alternativo para hiperidrose / Amanda Ferreira Mazzini, Letícia Kaiser Alves. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

56 p.

Orientação de Ronaldo Luis da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Acetilcolina 2. Glândulas sudoríparas 3. Hiperidrose 4. Suor 5. Toxinas botulínicas I. Alves, Letícia Kaiser II. Silva, Ronaldo Luis da III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 576

**Amanda Ferreira Mazzini
Letícia Kaiser Alves**

**Uso da toxina botulínica do tipo A como tratamento alternativo para
hiperidrose**

São Paulo, 19 de maio de 2022

Professor Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Luís da Silva

Professora examinadora: Profa . Dra. Danila Torres Leite

**Professora examinadora: Profa. Ms. Luana Angelica Janota de Carvalho Dalla
Mariga**

**São Paulo
2022**

RESUMO

O objetivo principal desta revisão foi analisar a utilização da toxina botulínica do tipo A para o tratamento de hiperidrose. Nesse intuito, esta revisão objetivou também descrever o atual estado da arte do conhecimento a respeito do processo fisiopatológico da hiperidrose, mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A, assim como as vantagens e desvantagens de seu uso. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica, com busca de artigos em português e inglês, nas bases de dados Pubmed. A Hiperidrose é um distúrbio dermatológico caracterizado por uma sudorese excessiva e crônica, que pode apresentar-se em qualquer idade, porém o estágio inicial varia de 14 a 25 anos. Além disso, se divide em primária, que é um distúrbio idiopático, e secundária, que é proveniente de uma doença secundária. Essa doença consiste na hiperestimulação das glândulas sudoríparas por meio do Sistema Nervoso Autônomo Simpático colinérgico (SNAS), por meio da liberação de acetilcolina. Para o tratamento, utiliza-se aplicação de toxina botulínica, uma neurotoxina derivada do *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia que consegue produzir oito endotoxinas, que agem bloqueando a liberação de acetilcolina nas junções sinápticas, que conseqüentemente impedem a hiperestimulação das glândulas sudoríparas, resultando, assim, na diminuição da liberação de suor. A toxina botulínica do tipo A é a mais usada para o tratamento da hiperidrose devido à sua eficácia na redução da liberação do suor. Os efeitos clínicos sobre as glândulas sudoríparas podem se estender em torno de seis meses até onze meses. Há, no entanto, alguns estudos que indicam efeitos colaterais após a aplicação que incluem dor, prurido, desconforto e edema com duração curta, e em casos de aplicações nas mãos podem levar à diminuição da força, mas que desaparecem em poucas semanas.

Palavras-chaves: Toxina botulínica; Hiperidrose; Suor; Glândula sudorípara; Acetilcolina.

ABSTRACT

The main objective of this review was to analyze the use of botulinum toxin type A for the treatment of hyperhidrosis. For that purpose, this review describes the knowledge about the clinical process of hyperhidrosis, mechanism of action of botulinum toxin type A and also your advantages and disadvantages of its use. Therefore, a bibliographic review was carried out, with a search for articles in Portuguese and English, in Pubmed databases. Hyperhidrosis is a dermatological disorder characterized by excessive and chronic sweating, which may present with any age, but the initial stage varies between 14 to 25 years. In addition, it is divided into primary, which is an idiopathic disorder, and secondary, which is caused by a disease. This disease consists of the hyperstimulation of the sweat glands through the cholinergic Sympathetic Autonomic Nervous System (SNAS), through the release of acetylcholine. For the treatment, the application of botulinum toxin, the neurotoxin derived from *Clostridium botulinum*, a anaerobic bacteria that can produce eight endotoxins, which act by blocking a measurement of acetylcholine at synaptic junctions, besides consequently prevents hyperstimulation of the sweat glands, resulting in decreased sweat release. Botulinum toxin type A is the most used for the treatment of hyperhidrosis due to its intervention in the reduction of sweat release. The clinical effects of botulinum toxin on the glands can last from six months to eleven months. However, some studies indicated that post-application side effects, including pain, itching, discomfort and edema with short duration, and in cases of applications to the hands can lead to decreased strength, but disappear in a few weeks.

Keywords: Botulinum toxin; Hyperhidrosis; Sweat; Sweat gland; Acetylcholine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da glândula sudorípara écrina, mecanismos de secreção de suor na bobina secretora e reabsorção de NaCl no ducto proximal.....	14
Figura 2 - Representação esquemática das glândulas sudoríparas.....	15
Figura 3 - Ilustração simplificada da interação entre o Sistema Nervoso Autônomo Simpático colinérgico e as glândulas sudoríparas.....	17
Figura 4 - Representação esquemática do mecanismo de secreção do suor.....	19
Figura 5 - Representação esquemática da reabsorção de íons presentes no suor..	20
Figura 6 - Bactéria <i>Clostridium botulinum</i>	27
Figura 7 - Estrutura da molécula de toxina botulínica do tipo A	31
Figura 8 - Fase de união da toxina botulínica do tipo A em receptores colinérgicos presentes na junção neuromuscular	32
Figura 9 - Fase de internalização da toxina botulínica do tipo A	33
Figura 10 - Fase de clivagem proteolítica pela toxina botulínica do tipo A	34
Figura 11 - Mecanismo de ação da toxina botulínica do tipo A.....	35
Figura 12 - Representação esquemática dos tipos de tratamento para cada tipo de hiperidrose, além da aplicação de TXB-A	40
Figura 13 - Equipamentos necessários para a aplicação	43
Figura 14 - Coloração roxa escura após a reação presente no Teste de Minor	44
Figura 15 - Teste de Minor na hiperidrose axilar direita	45
Figura 16 - Axila preparada com Betadine	45
Figura 17 - Marcações realizadas em axilas para a aplicação da toxina botulínica do tipo A (TXB-A)	46
Figura 18 - Aplicação da toxina nos pontos distribuídos uniformemente	46
Figura 19 - Grade de injeção para hiperidrose palmar	47
Figura 20 - Grade de injeção para hiperidrose plantar	48

LISTA DE ABREVIATURAS

ACH	Acetilcolina
AQP5	Aquaporina-5
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
HDSS	Escala de Severidade da Hiperidrose
HC	Domínio carboxi-terminal
HH	Hiperidrose
HN	Domínio amino-terminal
NTNHA	Hemaglutinina não tóxica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNAP-25	Sinaptossoma de 25 kDa
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein-receptor
SNAs	Sistema Nervoso Autônomo Simpático
TXB	Toxina Botulínica
TXB-A	Toxina Botulínica do tipo A

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivos específicos	11
3 METODOLOGIA	12
4 DESENVOLVIMENTO	13
4.1 Glândulas sudoríparas	13
4.2 Sistema Nervoso Autônomo	16
4.3 Interação Sistema Nervoso Periférico Autônomo Simpático colinérgico e Sistema Exócrino.....	16
4.3.1 Suor	18
4.4 O que é a hiperidrose	20
4.5 Epidemiologia	22
4.6 Fisiopatologia	24
4.7 Diagnóstico	25
4.8 Toxina Botulínica do tipo A	26
4.9 Processo de fabricação da Toxina Botulínica do tipo A	28
4.9.1 Estrutura molecular da Toxina Botulínica do tipo A e seu mecanismo de ação	30
4.10 Outros tipos de tratamentos existentes para hiperidrose	36
4.11 A utilização da Toxina Botulínica na hiperidrose	40
4.11.1 Técnica de aplicação	42
4.11.1.1 Região axilar	44
4.11.1.2 Região palmo-plantar	47
4.11.1.3 Região craniofacial	48
4.12 Prós e contras	48
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
6 REFERÊNCIAS	51

1. INTRODUÇÃO

O sistema exócrino tem como função principal a formação e a liberação de substâncias por meio de um ducto na superfície epitelial, bem como em cavidades, porém sua função pode ser específica de acordo com sua localização e seu órgão alvo. Em relação às glândulas sudoríparas, podemos encontrá-las frequentemente nas palmas das mãos, na região axilar, na região palmar, na região plantar dos pés e na região craniofacial (CALLEJAS *et al.*, 2009). Outros tipos de glândulas encontradas nesse sistema podem ser responsáveis pela produção de secreções que auxiliam na digestão dos alimentos, na proteção da mucosa, na lubrificação de tecidos e na nutrição (FREEMAN *et al.*, 2021).

O sistema nervoso autônomo (SNA) tem como função a manutenção do equilíbrio das funções do corpo frente a mudanças ambientais e emocionais, inervando todos os órgãos internos por meio de uma rede de fibras nervosas de condução lenta (DRESLLER, 2013). O SNA se divide em simpático e parassimpático; pode-se dizer que essa subdivisão compreende a atividade muscular lisa involuntária e a secreção glandular nos órgãos com cavidade e na pele (KAPIT, 2017).

A interação do SNA simpático com o sistema exócrino resulta na hiperestimulação das glândulas responsáveis pelo suor por meio da liberação da acetilcolina, levando, assim, à hiperidrose, um distúrbio dermatológico caracterizado por uma sudorese excessiva e crônica (HEXSEL *et al.*, 2004), sendo esta de patogenia primária ou secundária, a qual, normalmente, é generalizada e assimétrica (SHARGALL *et al.*, 2008; MURRAY *et al.*, 2007). Essa doença pode se apresentar em qualquer idade, porém o estágio inicial da hiperidrose primária varia de 14 a 25 anos, com prevalência maior na faixa etária de 18 a 39 anos do que acima de 65 anos, achado este que se relaciona com a capacidade da hiperidrose de apresentar uma regressão espontânea com o passar do tempo (NAWROCKI; CHA, 2019).

A toxina botulínica é produzida a partir de uma bactéria gram-positiva anaeróbia da família *Bacillaceae*, denominada *Clostridium botulinum*, e atualmente são encontrados oito sorotipos (A, B, C1, C2, D, E, F e G) (GOUVEIA *et al.*, 2020). Seu uso terapêutico foi relatado já no século XIX por Justinius Kerner, um médico alemão que concluiu que a toxina seria capaz de interromper uma transmissão do

sinal oriundo do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) Simpático, mas que ainda preservava a condução da informação sensorial. Pouco tempo depois, Kerner isolou a toxina de indivíduos que apresentavam intoxicação alimentar e, assim, a denominou de toxina “veneno de salsicha” (FRANÇA *et al.*, 2017).

Por volta de 1870, John Muller nomeou essa doença de botulismo e conduziu diversas pesquisas sobre o assunto, o que fomentou a adoção de medidas de preservação de alimentos. Por demonstrar que a toxina era relativamente potente, os cientistas americanos conseguiram purificá-la e destiná-la para uso militar (FLÁVIO, 2019).

Em 1973, a TXB-A, já purificada nessa época, foi injetada nos músculos extraoculares de primatas. Por paralisar determinados músculos, a TXB-A chegou a ser apontada como uma possível cura para certos casos de estrabismo. Em 1977, começou seu uso em seres humanos, e ela foi capaz de confirmar um relaxamento muscular que bloqueava momentaneamente o movimento muscular anormal, promovendo, desse modo, a aprovação do uso de TXB-A pela *Food and Drugs Administration* (FDA) nos EUA em 1989 (FLÁVIO, 2019).

A FDA, em 2002, aprovou o uso da toxina botulínica para fins cosméticos, assim como para melhorar as linhas glabellares (FRANÇA *et al.*, 2017). Dois anos depois, foi aprovado o tratamento com a toxina botulínica em distúrbios, como estrabismo, distonia cervical, hiperidrose e blefaroespasma (FLÁVIO, 2019). Em 2010, o uso da TXB-A foi aprovado para tratar adultos com enxaqueca crônica e, em 2011, para o uso em adultos que apresentavam incontinência urinária associada a condições neurológicas. Já em 2013, a mesma instituição aprovou seu uso para tratamento de linhas cantais laterais (pés de galinhas), tornando o único produto aprovado para essa condição (FRANÇA *et al.*, 2017).

A fim de interromper a sudorese excessiva, a TXB-A passou a ser estudada como uma estratégia simples de tratamento por atuar bloqueando a liberação exacerbada de acetilcolina, responsável pelo suor excessivo. Essa revisão de literatura visa, nesse contexto, a avaliar a produção científica acerca dessa aplicação, bem como os potenciais benefícios e malefícios a ela associados.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Discutir a utilização da toxina botulínica do tipo A como tratamento para a hiperidrose.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o atual estado da arte do conhecimento a respeito do processo fisiopatológico da hiperidrose.

Descrever o atual estado da arte do conhecimento a respeito do mecanismo de ação da toxina botulínica do tipo A na hiperidrose, bem como os prós e contras a respeito do seu uso.

3. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico na plataforma digital PubMed. O levantamento dispôs da colaboração do material impresso e *on-line* do acervo da biblioteca do Centro Universitário São Camilo, Biblioteca Padre Inocente Radrizzani, utilizando os seguintes termos em inglês: botulinum toxin (toxina botulínica), botox, hyperhidrosis (hiperidrose), pathophysiology (fisiopatologia), utilizando os conectivos AND (e) e OR (ou) para estruturação e refinamento da pesquisa. Para este trabalho, foi definida uma data limite para a publicação dos artigos entre 2000 e 2021. Feito o levantamento, os artigos indicados pela plataforma foram analisados individualmente quanto à concordância com os objetivos do estudo. Foram excluídos os artigos previamente selecionados pelos descritores acima que abordassem os temas centrais do estudo de forma apenas tangencial.

Pela plataforma digital PUBMED foram encontrados no total 76 artigos, porém foram utilizados apenas 19 deles, os quais se encaixavam ao tema. Dessa forma, os 57 artigos não utilizados foram descartados pelos seguintes motivos: não entrarem na área de interesse ou estarem fora do assunto; a preferência da simpatectomia ao tratamento da toxina botulínica; comparação de marcas; foco na hiperidrose compensatória após a realização da simpatectomia; não conter estudos completos; do total, 4 foram descartados previamente pela indisponibilidade.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Glândulas Sudoríparas

As glândulas sudoríparas são derivadas embriologicamente da epiderme e são compostas por uma bobina secretora na derme profunda, denominada ácino, que atravessa a derme e se abre através de um poro intraepidérmico na superfície da pele e que passa entre os queratinócitos (MURRAY *et al.*, 2007).

As glândulas sudoríparas podem ser classificadas em écrinas, apócrinas e apoécrinas (MURRAY *et al.*, 2007). As écrinas, representam a maioria das glândulas, sendo uma das principais dos anexos cutâneos e estão localizadas nas regiões palmoplantar e axilar. Suas ações são mediadas pela acetilcolina (Ach) e inibidas pela atropina e substâncias similares de origem exógena (CALLEJAS *et al.*, 2009).

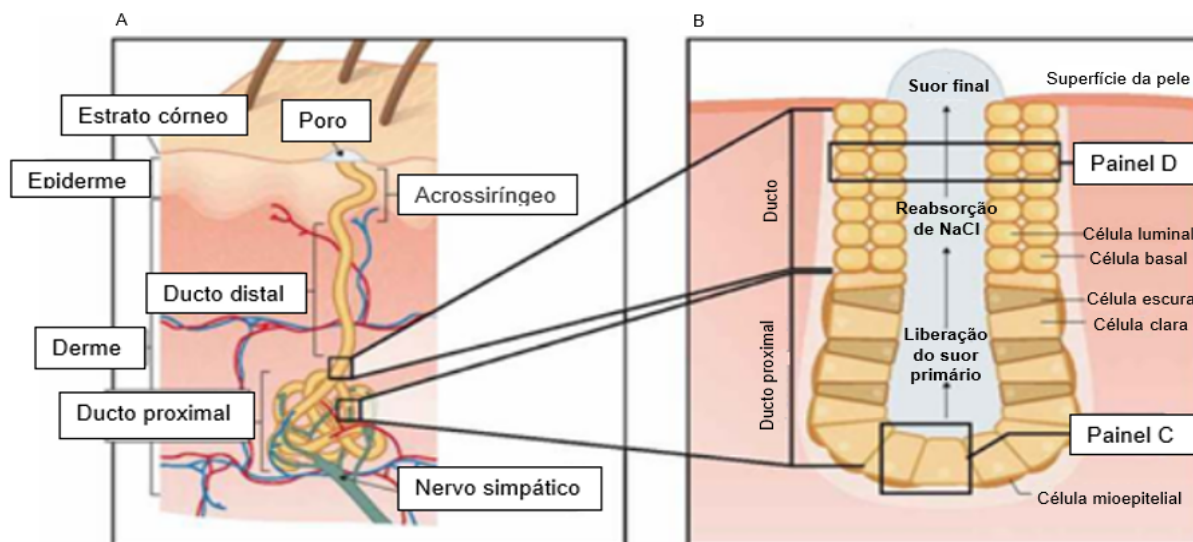
Elas são compostas por três segmentos, sendo eles uma porção secretora altamente enrolada (KREYDEN; SCHEIDEGGER, 2004) que se localiza na junção dermo-hipodérmica e é formada por células grandes, cilíndricas e que apresentam função contrátil (RIVITTI, 2014); a segunda estrutura é denominada ducto sudoríparo intradérmico, formado por duas camadas de células epiteliais pequenas e cuboides; e, por último, existe a porção do ducto sudoríparo-intraepidérmico, que é formado por uma camada única de células de revestimento, e uma ou mais camadas de células epiteliais que formam a bainha periductal (RIVITTI, 2014).

Histologicamente, a porção secretora apresenta três tipos de células dispostas em ácinos. Temos as células claras que são responsáveis por formar um suor primário, composto por 99% de água e pequena quantidade de eletrólitos, como potássio, sódio, ureia, amônia e ácido úrico, além de apresentar um sistema de canálculos intercelulares, glicogênio, uma grande quantidade de mitocôndrias e atividade da Na-K-ATPase (KREYDEN; SCHEIDEGGER, 2004), o que faz com que o suor seja quase isotônico com o plasma sanguíneo (BACKER, 2019), ao passo que as células escuras são responsáveis por liberar glicoproteínas, também em pouca quantidade (KREYDEN; SCHEIDEGGER, 2004), mas a função destas ainda é mal compreendida, e acredita-se que exerçam uma função na manutenção de materiais bioativos envolvidos na regulação da função das células claras. Por último, encontramos ainda fazendo parte dessa estrutura as células mioepiteliais, que

forneem estrutura contra a pressão hidrostática gerada durante a produção do suor (BACKER, 2019).

Ao longo do ducto ocorre uma reabsorção de íons Na^+ e Cl^- à medida que o suor flui. A maior parte dessa reabsorção ocorre no ducto proximal ou no ducto intraepidérmico, já que apresentam uma maior quantidade de mitocôndrias e de atividade da Na-K-ATPase, como demonstrado na Figura 1 (BACKER, 2019). No final do ducto ocorre a formação de um orifício na superfície da pele, denominado poro ou acrossiríngio, que é rodeado por um anel de queratina (RIVITTI, 2014).

Figura 1: Estrutura da glândula sudorípara écrina e secreção de suor na bobina secretora.



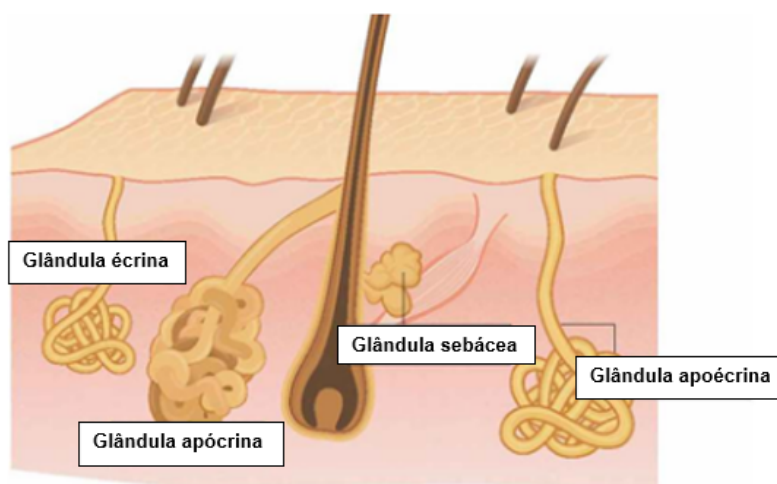
Fonte: Adaptado de BACKER, 2019.

As apócrinas são menos numerosas e estão predominantemente nas axilas, região urogenital e área perimamilar (CALLEJAS *et al.*, 2009). São tubulares e compostas por uma porção secretora e uma porção ductal (RIVITTI, 2014) e nelas podemos encontrar células cuboides com núcleos localizados na parte inferior das células (HEXSEL *et al.*, 2004). Produzem secreção principalmente nos folículos pilosos e o suor que produzem é do tipo viscoso e maloliente (CALLEJAS *et al.*, 2009), formado por proteínas, açúcares, amônia, ácidos graxos e ainda podem ser observados cromógenos, como o indoxil. Elas são reguladas por fibras nervosas adrenérgicas (CALLEJAS *et al.*, 2009) e se tornam mais ativas na puberdade, o que

leva a acreditar que apresentem uma função sexual vestigial (RIVITTI, 2014). Em alguns casos, o suor liberado pelas glândulas apócrinas pode vir acompanhado de um odor, decorrente da ação das bactérias localizadas nas glândulas sebáceas (RIVITTI, 2014). As glândulas apoécricas foram as últimas a serem descobertas, estão presentes somente na axila e compartilham características morfológicas e funcionais tanto das glândulas écrinas quanto das apócrinas (CALLEJAS *et al.*, 2009). Além disso, as glândulas apoécricas e écrinas sofrem estímulos do mesmo sistema, porém a taxa de secreção de suor das glândulas apoécricas são aproximadamente 10 vezes maiores (HEXSEL *et al.*, 2004).

As glândulas sudoríparas apresentam a morfologia diferente entre si (Figura 2) e são responsáveis pela produção e liberação do suor, que é constituído por pouca ou nenhuma oleosidade, com coloração clara, e tem como mecanismo de liberação a exocitose (FREEMAN *et al.*, 2021). As glândulas écrinas têm como principal função promover a termorregulação, mecanismo que ocorre por meio de impulsos hipotalâmicos, via fibras colinérgicas, em situações de aumento de temperatura (CALLEJAS *et al.*, 2009), e até mesmo sofrer grande influência de fatores emocionais (MURRAY *et al.*, 2007).

Figura 2- Representação esquemática das glândulas sudoríparas



Fonte: Adaptado de BAKER, 2019. Imagem ilustrativa da forma de cada tipo de glândula sudorípara

4.2 Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) pode ser dividido em simpático (SNAS) (origem toracolombar), responsável pela resposta do organismo aos diferentes estressores a ele apresentados, apresentando gânglios organizados perto da medula e, portanto, longe dos órgãos-alvo (DRESLLER, 2013; CALLEJAS *et al.*, 2009), e parassimpático (SNAP) (origem craniossacral), responsável pela manutenção de funções vegetativas do organismo, apresentando gânglios desorganizados longe da medula e perto do tecido alvo. O SNA inerva todos os músculos lisos, o músculo estriado cardíaco – em sua divisão simpática – e diversas glândulas de nosso organismo (KAPIT, 2017).

As estruturas responsáveis pelo processamento central do SNA consistem no núcleo do trato solitário, na formação reticular e no hipotálamo, que se conecta com a hipófise e outras estruturas do cérebro (DRESLLER; 2013).

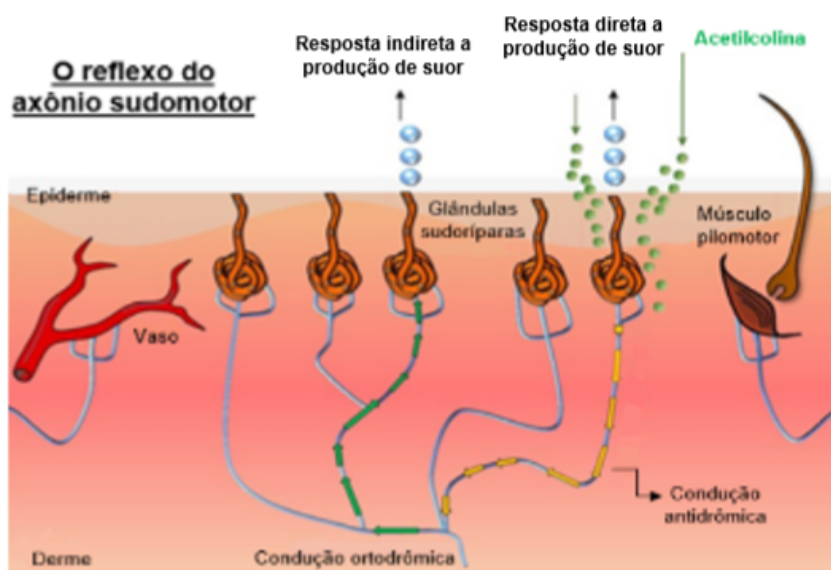
4.3 Interação entre o Sistema Nervoso Autônomo Simpático colinérgico e o Sistema Exócrino

A termorregulação promovida pelas glândulas sudoríparas écrinas é mediada por estruturas corticais relacionadas ao sistema nervoso autônomo, particularmente pela parte anterior do hipotálamo, onde se localiza o centro do suor, o qual termina por se dirigir às glândulas écrinas por meio de fibras nervosas simpáticas amielínicas pós-ganglionares colinérgicas (CALLEJAS *et al.*, 2009; COHEN *et al.*, 2003). Tais fibras são classificadas como do tipo C e apresentam diâmetros axonais menores e velocidade de condução mais baixa. São denominadas polimodais por terem a capacidade de veicular diferentes estímulos (ABRAIRA *et al.*, 2013; ROUDAUT *et al.*, 2012).

A avaliação da relação entre agonistas colinérgicos e o reflexo do axônio sudomotor por meio de iontoforese local foi de extrema importância para a compreensão da fisiologia e da interação entre os dois sistemas. Ao realizar a aplicação de acetilcolina, os agentes ligaram-se aos receptores muscarínicos M3 da glândula sudorípara e estimularam uma resposta direta na produção local do suor, mas que acabam gerando um reflexo; já em outros receptores, como os nicotínicos presentes nos terminais da fibra C simpática pós-ganglionar, ativam um impulso antidrômico, ou seja, levam os impulsos no sentido contrário ao normal (impulso que

se propaga da glândula estimulada em direção ao início da fibra C simpática colinérgica), e depois ortodrômico, sentido correto do impulso nervoso (impulso que se propaga da fibra C simpática colinérgica para a glândula sudorípara), evocando uma resposta indireta do suor em uma região adjacente à região de iontoforese, como vista na figura abaixo (Figura 3) (ILLIGENS; GIBBONS, 2009)

Figura 3- Ilustração simplificada da interação entre o sistema nervoso autônomo simpático colinérgico e as glândulas sudoríparas



Fonte: Adaptado de GLATTE *et al.*, 2019. A figura indica uma aplicação local de acetilcolina (iontoforese) promovendo uma liberação direta de suor, quando um potencial de ação contrário ao habitual estimula as glândulas vizinhas a liberar suor indiretamente.

O mecanismo de estimulação das glândulas apócrinas ainda não é bem compreendido. Alguns estudos descobriram que essas glândulas são responsivas tanto a estímulos adrenérgicos como a estímulos colinérgicos. Além disso, a resposta adrenérgica parece decorrente, em sua maior parte, da adrenalina circulante de origem adrenal e não da estimulação adrenérgica vinda de terminais nervosos (HEXSEL *et al.*, 2004).

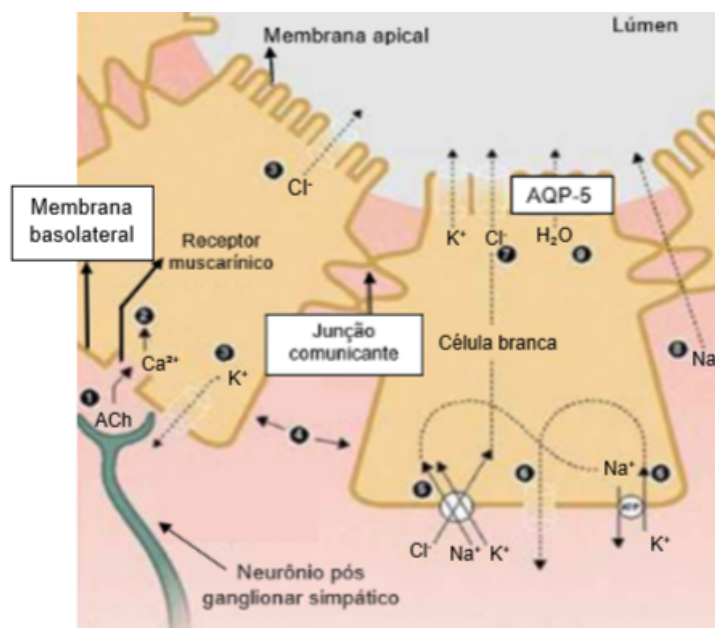
4.3.1 Suor

A liberação do suor das glândulas sudoríparas é modulada pelo SNAS colinérgico, ou seja, quando fortemente estimuladas, a liberação na superfície da pele é rápida, e, quando estimuladas apenas ligeiramente, é possível observar uma liberação mais lenta (HEXSEL *et al.*, 2004).

Constantemente existe a liberação do suor, mas, em questão de quantidade, é variável, de acordo com cada indivíduo e a situação na qual ele se encontra. Fatores como a prática de exercícios, estresse, ansiedade, medo, raiva, constrangimento e até aquecimento podem provocar um aumento na sudorese (HEXSEL *et al.*, 2004). Em resposta a diferentes estímulos, a acetilcolina (ACh) é liberada e ativa receptores colinérgicos presentes na membrana basolateral das glândulas sudoríparas écrinas, mais precisamente nas células claras ali presentes (KREYDEN; SCHEIDEGGER, 2004). Esse estímulo gera o efluxo dos estoques intracelulares de cálcio para o meio LEC, enquanto ocorre o influxo dos estoques de cálcio extracelulares para o citoplasma. Logo após, pode ser observado um efluxo de cloreto de potássio através de canais de cloreto na membrana apical e dos canais de potássio na membrana basolateral (BACKER, 2019). Essas mudanças de solutos iônicos promovem uma saída de água via aquaporinas (AQP-5) e, como consequência, temos o encolhimento da célula (KREYDEN; SCHEIDEGGER, 2004).

O encolhimento celular desencadeia um influxo de Na^+ K^+ e Cl^- por cotransportadores denominados Na-K-2Cl, encontrados na membrana basolateral, por um efluxo de Na^+ e K^+ por canais Na-K-ATPase e efluxo de Cl^- por canais de Cl^- encontrados na membrana apical. Este, por sua vez, em grande quantidade no lúmen, cria um gradiente eletroquímico para o Na^+ que permeia via junção celular, como representado na Figura 4 (BACKER, 2019).

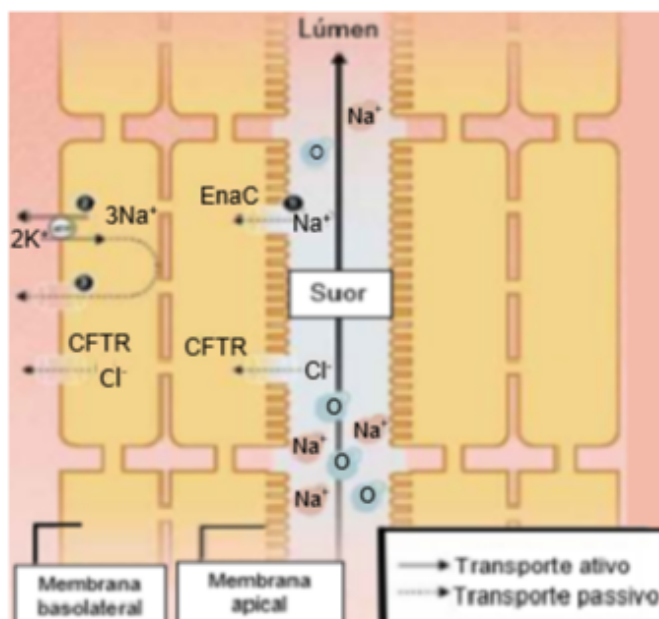
Figura 4- Representação esquemática do mecanismo de secreção do suor



Fonte: Adaptado de BAKER, 2019. Representação esquemática que indica a estimulação das células brancas via sistema nervoso autônomo simpático colinérgico com a liberação de ACh e mecanismos intracelulares envolvidos no processo.

O mecanismo de reabsorção dos íons durante a passagem do suor pelos ductos ocorre em decorrência de um influxo passivo de Na^+ por meio de canais de Na^+ na membrana apical das células e de transporte ativo via Na-K-ATPase na membrana basolateral, o qual é acompanhado de efluxo passivo de potássio por canais da membrana basolateral. O Cl^- é amplamente passivo via canais de membrana de fibrose cística (CFTR) encontrados nas membranas basolateral e membrana apical. O ducto por onde passa o suor também reabsorve bicarbonato, podendo ser diretamente ou até por meio da secreção de íons de hidrogênio, porém, esse mecanismo em específico segue desconhecido (Figura 5) (BACKER, 2019).

Figura 5- Representação esquemática da reabsorção de íons presentes no suor (d)



Fonte: Adaptado de BAKER, 2019. Representação esquemática da reabsorção de íons encontrados no suor, por meio de mecanismos ativos e passivos.

As glândulas sudoríparas écrinas da região palmo-plantar respondem bem a estímulos emocionais, assim como aquelas encontradas nas axilas e na testa que, além de fatores emocionais, também geralmente precisam responder a estímulos térmicos (HEXSEL *et al.*, 2004).

4.4 O que é a Hiperidrose

A hiperidrose (HH) é um distúrbio dermatológico caracterizado por uma sudorese excessiva e crônica (HEXSEL *et al.*, 2004) em resposta ao calor ou a estímulos emocionais, além de situações consideradas fisiológicas, o que pode gerar ao indivíduo constrangimento e sérios problemas psicológicos e sociais (SHARGALL *et al.*, 2008). Não é possível estimar a quantidade de suor que se caracteriza em hiperidrose, portanto, pode-se dizer que qualquer suor que interfira na vida diária de um paciente é classificado como anormal (MURRAY *et al.*, 2007)

Essa doença é dividida em primária e secundária (Quadro 1), sendo a hiperidrose primária uma alteração idiopática (SHARGALL *et al.*, 2008; MURRAY *et al.*, 2007) com duração de seis meses ou mais, que apresenta pelo menos duas

características que incluem o comprometimento das atividades diárias, geralmente apresenta característica focal, sudorese simétrica bilateral, frequência maior que uma vez por semana, história familiar positiva, início que antecede os 25 anos e que tende a cessar durante a noite (DOFT *et al.*, 2012). Essa classificação se adequa a 93% das pessoas que apresentam hiperidrose, sendo que 90% apresentam uma distribuição bilateral (NAWROCKI; CHA, 2019). Os locais afetados, isoladamente, geralmente são axilas, palma das mãos, planta dos pés ou face (MURRAY *et al.*, 2007). Geralmente tem início logo na infância e recrudescimento na puberdade, atingindo ambos os sexos e todas as etnias igualmente, com provável influência genética, uma vez que 25% a 50% daqueles acometidos pela hiperidrose apresentam histórico familiar e não se observa a piora do quadro com a noite (SHARGALL *et al.*, 2008).

Já a hiperidrose secundária é generalizada e assimétrica (NAWROCKI; CHA, 2019), atinge toda a superfície corporal (MURRAY *et al.*, 2007), e é ocasionada por processo primário de causa (SHARGALL *et al.*, 2008) endócrina, infecciosa, fisiológica – como a menopausa – neurológica, oncológica ou medicamentosa – como uma reação adversa a antidepressivos (MURRAY *et al.*, 2007).

Quando iniciada antes da puberdade, as áreas mais afetadas são as regiões plantares ou palmares (88,9%) e são menos frequentes nas axilas (15,5%), face (6,6%) e dorsal ou abdominais (4,4%); após a puberdade, a região axilar é a área mais afetadas, com 51%, plantar 30%, palmar 24% e facial 10%. Quando a hiperidrose é multifocal, 18% apresentam disfunções axilares e palmares simultaneamente e 15% acometem palmar e plantar juntos (NAWROCKI; CHA, 2019).

Quadro 1- Classificação da hiperidrose

Classificação	Causa
Hiperidrose primária	Idiopática
Hiperidrose secundária	Fisiológica (emocional, menopausa, exercício físico, ambiente quente)
	Endócrina e metabólica (tireotoxicose, diabetes mellitus)
	Uso abusivo de drogas (antieméticos, fluoxetina, narcóticos)
	Neoplasias (Doença de Hodgkin, neoplasias intratorácicas, feocromocitoma)
	Doenças vasculares e respiratórias
	Obesidade
	Infecções crônicas
	Distúrbios psiquiátricos
	Estado febril

Fonte: Adaptado de REIS *et al.*, 2012. Quadro que indica as possíveis causas do desenvolvimento da hiperidrose em seus dois subtipos, primária e secundária.

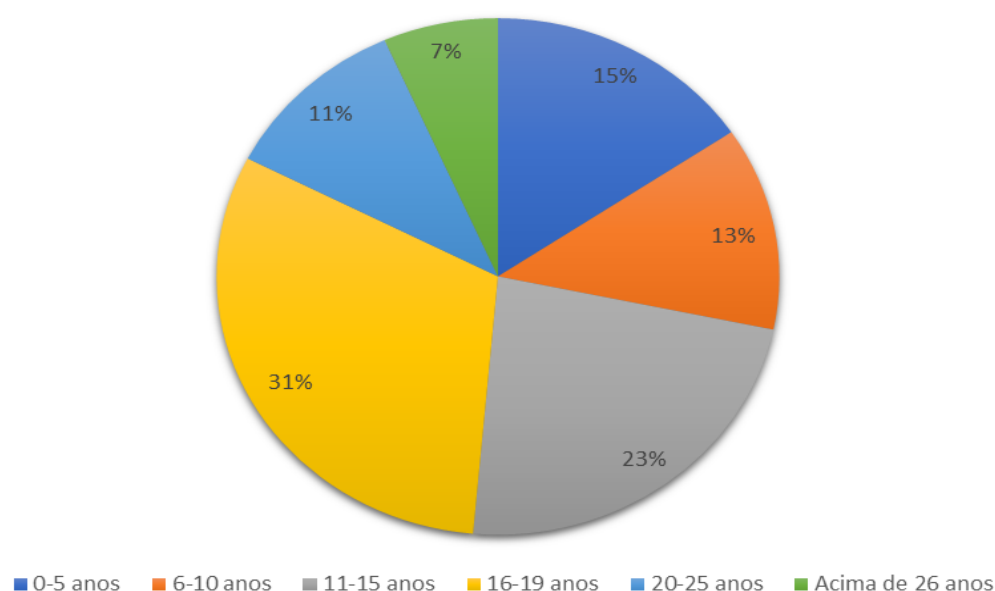
4.5 Epidemiologia

A epidemiologia da hiperidrose é de difícil determinação, pois os pacientes se sentem constrangidos e não procuram auxílio médico, ou até mesmo pela falta de informação de que esse problema de suor excessivo possa ser uma doença e que existem tratamentos (NAWROCKI; CHA, 2019).

No Brasil, existem poucos dados quanto à incidência e a prevalência da doença. Em um estudo de Lima e colaboradores (2020) que abrangia cinco bairros escolhidos de forma aleatória em uma capital do Nordeste, contando ao todo com 1330 voluntários, sendo 445 voluntários (34,2%) do sexo masculino e 875 voluntários (65,8%) do sexo feminino, foi observado que a prevalência geral de hiperidrose primária foi de 15,9%, sendo que nenhum voluntário apresentava evidência clínica de hiperidrose secundária. Além disso, ficou evidente que a prevalência de acordo com o gênero não foi significativamente distinta, com 17% dos homens e 14,9% das mulheres acometidos. O início dos sintomas durante a infância e adolescência foi relatado em 82,5% dos casos, como demonstra o Gráfico 1, indicando maior prevalência se comparado com indivíduos acima de 26 anos (LIMA *et al.*, 2020).

Embora o estudo de Lima e colaboradores (2020) não tenha utilizado a Escala de Severidade da Hiperidrose (HDSS), 56 indivíduos dentre os 212 que relataram hiperidrose primária afirmaram passar por dificuldades em atividades diárias, o que permite sua classificação em intermediária e severa por estas estarem associadas a uma morbidade considerável, incluindo lesões cutâneas e infecções secundárias de pele.

Gráfico 1- Idade de início da transpiração excessiva em indivíduos diagnosticados com hiperidrose primária em uma amostra da população de uma cidade no Nordeste do Brasil em 2014 (n=212).



Fonte: Adaptado de LIMA *et al.*, 2020

Em 2004, foi possível observar que nos Estados Unidos a prevalência da hiperidrose se mantinha em 2,8%, sendo que cerca de metade dessa população indicava sudorese excessiva na região axilar. A busca pelo atendimento e auxílio médico se mostrou baixa na população, cerca de 38% dos indivíduos foram procurar ajuda com o profissional (STRUTTON *et al.*, 2004).

Uma pesquisa mais recente, feita em 2016, de forma *on-line*, mostrou que aproximadamente 4,8% da população dos Estados Unidos apresenta essa doença, o que mostra que a taxa de prevalência se encontrava mais alta em pessoas com 18-39 anos (8,8%) e mais baixa entre adultos com mais de 65 anos, crianças e

adolescentes. Além disso, a partir do mesmo estudo, descobriu-se que apenas 51% dos portadores de hiperidrose recorreram seus problemas a um profissional, sendo que a taxa de atendimento de crianças e adolescentes é duas vezes mais alta, ao se comparar com os adultos, e isso ocorre devido aos adultos não acharem que a sudorese excessiva é uma condição médica, ou que não há nada que possa ser feito para o tratamento (DOOLITTLE *et al.*, 2016).

Ainda que se relate que a hiperidrose afete ambos os sexos igualmente, as mulheres tendem a procurar tratamento com mais frequência, sendo a região axilar a mais afetada; já os homens apresentam mais casos de hiperidrose craniofacial (Nawrocki; Cha, 2019). No entanto, visto que não é possível se realizar uma comparação epidemiológica fidedigna em face da subnotificação dos casos, deve-se considerar a equivalência dos casos entre homens e mulheres com cautela (Hexsel *et al.*, 2004).

4.6 Fisiopatologia

As causas para o desenvolvimento da hiperidrose ainda não foram plenamente esclarecidas, porém, acredita-se que ocorra uma hiperestimulação simpática sobre as glândulas sudoríparas écrinas estimuladas pela acetilcolina (MCCONAGHY; FOSSELMAN, 2018). Uma das teorias a esse respeito postula que, devido a uma desregulação do hipotálamo, haveria uma falha no mecanismo de *feedback* dos termorreceptores periféricos (HOORENS; ONGENAE, 2012). Além disso, estima-se que a parte frontal do córtex cingulado anterior seja responsável pelos estímulos emocionais e sensoriais, o que leva à sudorese (VORKAMP *et al.*, 2010, VETRUGNO *et al.*, 2003).

O óxido nítrico parece ter grande importância na fisiopatologia da hiperidrose, uma vez que pacientes com esse diagnóstico muitas vezes apresentam valores plasmáticos mais elevados, quando comparados a indivíduos saudáveis. A óxido nítrico sintase pode ser encontrada nas glândulas sudoríparas écrinas, de modo que o óxido nítrico pode estar atuando localmente como um neurotransmissor ou como um vasodilatador local, o que gera um suor excessivo (HOORENS; ONGENAE, 2012).

Outros estudos apontam que uma herança genética do tipo autossômica dominante também estaria relacionada ao desenvolvimento da hiperidrose focal

primária, por meio de alterações no *locus* PPH que são atribuídas a um intervalo na região 14q11.2-q13. Ainda que esse seja o principal, deve existir algum outro *locus* que modifica sua expressão. O gene da aquaporina-5 (AQP5) se mostrou importante no processo de transpiração e, por consequência, nos casos de hiperidrose, porém, pode ser descartada como uma das possíveis causas uma mutação no gene, uma vez que ele se localiza na região 12q13.12 (HIGASHIMOTO *et al.*, 2006).

Acreditava-se que pacientes com hiperidrose não teriam envolvimento de nenhuma outra disfunção autonômica, porém, em estudos recentes, foi observado que pacientes diagnosticados apresentam um maior índice de alterações cardíacas em comparação com grupos controles, o que indica a possibilidade de uma hiperatividade neurogênica (BIRNER *et al.*, 2000, COHEN; SOLISH, 2003).

4.7 Diagnóstico

Ainda nos dias de hoje, não há testes laboratoriais ou exames específicos para diagnosticar a hiperidrose e quantificar a sua gravidade. No entanto, o diagnóstico pode ser feito com base nos sinais da doença. Esses incluem (MCCONAGHY; FOSSELMAN, 2018):

- Histórico familiar de hiperidrose;
- Sudorese excessiva, visível, focal e bilateral por mais de seis meses.

Quanto à caracterização da sudorese, deve-se observar se ela:

- Não pode ser relacionada a causas aparentes;
- Leva a comprometimentos nas atividades diárias;
- Ocorre pelo menos uma vez por semana;
- Teve início em idade inferior a 25 anos;
- Não ocorre durante o sono.

Há quatro critérios para se avaliar se a hiperidrose é primária ou secundária, avaliados apenas caso o histórico do paciente não pareça indicar que se trate de um quadro de hiperidrose secundária (MCCONAGHY; FOSSELMAN, 2018). Esses quatro critérios constituem uma medida de confirmação da hiperidrose, chamada de Escala de Gravidade da Doença da Hiperidrose - HDSS, e é a medida mais comumente utilizada na Clínica Dermatológica, categorizando o quadro com base

nas medidas quantitativas da produção do suor (HANSEN; GODFREY, 2017). Até 55,2% dos pacientes com hiperidrose têm um HDSS com pontuação 4 (HOORENS; ONGENAE, 2012). A escala se encontra ilustrada na Tabela 2.

Tabela 2- Questionário de avaliação da escala de gravidade da doença de hiperidrose (HDSS)

Como você avalia a gravidade da hiperidrose?
1- Minha transpiração nunca é perceptível e nunca interfere nas atividades no meu dia a dia: 1 ponto
2- Minha transpiração é tolerável, mas às vezes interfere nas atividades no meu dia a dia: 2 pontos
3- Minha transpiração é quase insuportável e frequentemente interfere nas minhas atividades diárias: 3 pontos
4- Minha transpiração é insuportável e sempre interfere no meu dia a dia de atividades: 4 pontos
Pontuação de 1: leve Pontuação de 2: moderado Pontuação de 3-4: grave

Fonte: Adaptado de HOORENS; ONGENAE, 2012

4.8 Toxina Botulínica do tipo A

Derivada de uma bactéria gram-positiva anaeróbia da família Bacillaceae, denominada *Clostridium botulinum* (Figura 6), sua síntese ocorre por meio de uma esporulação, conhecida por ser a causadora de uma grave doença denominada botulismo, doença descoberta no ano de 1895 (GOUVEIA *et al.*, 2020).

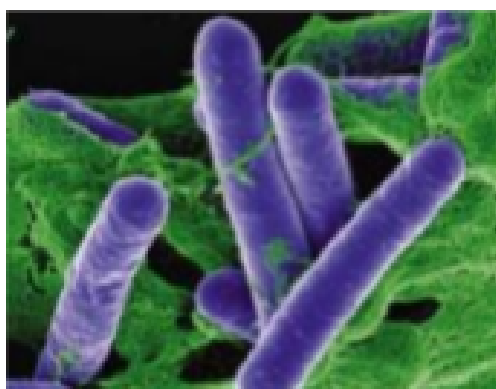
Pode-se incluir na família das toxinas botulínicas sete sorotipos, sendo eles A, B, C1, D, E, F e G. Embora todas sejam capazes de interferir na liberação da acetilcolina, eles variam em sua biossíntese, tamanho e mecanismo de ação

intracelular (CARRUTHERS, 2002; PIRAZZINI *et al.*, 2017; SPOSITO, 2009). Já para Gouveia e colaboradores (2020), a toxina botulínica pode ser diferenciada em oito sorotipos, nomeados em A, B, C1, C2, D, E, F e G. Os sorotipos A e B já são comercializadas para fins estéticos.

A bactéria pode ser encontrada em diversos lugares, como solo, mar, legumes e nas fezes dos seres humanos, em forma de esporos ovais; ainda são capazes de se manter vivos por um período de 30 anos (BARBOSA *et al.*, 2019).

Tanto Pirazzini e colaboradores (2017), como Gouveia e seus colaboradores (2020), concluíram que as toxinas botulínicas do tipo A e B são seguras para fins estéticos, além de indicarem alta relevância para fins terapêuticos em problemas de saúde.

Figura 6: bactéria *Clostridium botulinum*



Fonte: Marques, 2014.

A TXB-A pode ser utilizada para diferentes condições patológicas, e na área médica já é utilizada em pelo menos 85 países, dentre eles, o Brasil. No Brasil, seu uso foi aprovado pela Anvisa. As marcas Botox® e Myobloc® foram aprovadas em 2000, Dysport® em 2001, Prosigne® em 2003, Xeomin® em 2010, Botulift® em 2013 e entre outros (BARBOSA, 2017).

Esta toxina pode ser utilizada para diversas aplicações e é produzida por diversos fabricantes, cada um com sua característica, como Botox® (Allergan Inc., Irvine, CA) e Dysport® (Ipsen Limited, Berkshire, Inglaterra), ambas se encontram em sua forma liofilizada, sendo necessária uma reconstituição junto com soro

fisiológico antes de serem usadas, enquanto a TXB-B tem como nome comercial Myobloc®, porém a toxina botulínica mais usada é a do tipo A (SILVA, 2012).

4.9 Processo de fabricação da Toxina Botulínica do tipo A

Para evitar possíveis complicações, diversas pesquisas levaram ao aprimoramento do produto, até chegarem à preparação atual, que apresenta diminuição da carga proteica, mas que permitiu a não modificação na potência, e ainda gerava um benefício de redução na antigenicidade (HASAN, 2019).

O FDA recomenda que uma toxina botulínica utilizada para fins terapêuticos apresente alguns critérios para a qualidade de pureza, toxicidade e estabilidade para, assim, ser administrada no paciente (SPOSITO, 2004).

O processo de crescimento da cultura pode ser visto após 25 a 36 horas de incubação para se obter a completa lise, uma vez que a toxina é liberada durante esse processo e ativada por proteases ali presentes (PIRAZZINI *et al.*, 2017), processo que ocorre quando o meio no qual a bactéria é colocada fica sem nutrientes (HASAN, 2019).

A solução da cultura é purificada por meio de uma série de precipitações em meio ácido, o que permite a obtenção de um complexo cristalino que apresenta em sua composição uma proteína ativa de alto peso molecular e uma proteína hemaglutinina associada (SPOSITO, 2004). O complexo cristalino passa por um processo de adição a uma solução salina que contém albumina e, a seguir, é filtrado esterilmente antes do envasamento e do congelamento a vácuo (PIRAZZINI *et al.*, 2017; SPOSITO, 2004).

A precipitação ácida, após um período de incubação de quatro dias, é usada para concentrar o complexo da neurotoxina a partir da cultura fluida, para assim ser solubilizado, precipitado e por último purificado por meio da cromatografia em pH ácido, para remover os ácidos nucleicos. Para que ocorra a separação da neurotoxina do complexo proteico não tóxico é necessário passar pelo processo de cromatografia em pH alcalino e, assim, permitir a remoção dos traços de contaminação (PIRAZZINI *et al.*, 2017; SPOSITO, 2004).

É importante ressaltar que, por se tratar de um microorganismo, as mudanças genéticas que ocorrem frequentemente acabam por tornar imprescindível a adoção de um programa de seleção e de manutenção das culturas, fazendo com

que seja necessário um cuidado maior para que, desse modo, exista um controle da relação entre as porções tóxicas e não tóxicas do complexo, o que aumenta o grau de estabilidade do produto (SPOSITO, 2004).

Outro importante fator é representado pela qualidade e pelas condições nutricionais nas quais as culturas se encontram, uma vez que isso altera quantitativa e qualitativamente o final do processo. As bactérias devem crescer em um ambiente que apresente caseína hidrolisada, extrato de levedura e dextrose, para possibilitar uma toxina livre de outros materiais antigênicos que não sejam da própria toxina (SPOSITO, 2004).

A toxina botulínica do tipo A é formada por moléculas não covalentes, ligadas a proteínas não tóxicas que conferem estabilidade do produto nas fases de diluição, secagem, reconstituição e injeção nos pacientes, além de contribuírem para a capacidade de difusão após a aplicação, uma vez que aumentam o peso molecular total do complexo neurotóxico (SPOSITO, 2004).

O processo de secagem, que varia de acordo com cada fabricante, pode ser seco a vácuo, liofilizado e líquido (HASAN, 2019) e demanda um certo cuidado. O pH alcalino (7,3) pode levar à inativação de 80 a 90% das moléculas, portanto, deve-se realizar em pH por volta de 6,4, já que este permite uma maior estabilidade da toxina (NAUMANN *et al.*, 2012; SPOSITO, 2004). Já pH mais baixos levam a uma permanência da porção ativa e diminuem a difusão do complexo proteico (neurotoxina + proteínas não tóxicas) nos músculos tratados, o que não ocorre após a exposição e a aplicação do complexo nos tecidos, uma vez que esses apresentam condições de pH em 7,3 e seu grau de difusão se torna maior, que é em média de cerca de 3 cm, podendo variar de 2 a 4 cm (SPOSITO, 2004).

A preparação para fins terapêuticos deve mostrar algumas características, como não apresentar outros efeitos que não sejam apenas a paralisação da musculatura; difusão de modo lento para músculos adjacentes do aplicador; efeito prolongado durante várias semanas; intensidade deve ser dose-dependente e não se deve apresentar efeitos sistêmicos (SPOSITO, 2004).

4.9.1 Estrutura molecular da Toxina Botulínica do tipo A e seu mecanismo de ação

O gene responsável por codificar a toxina botulínica, que apresenta 150 kDa, está dobrado em uma estrutura de três domínios (Figura 7), é denominado gene Bont, localizado no DNA cromossômico de um bacteriófago ou plasmídeo. Em questão de localização, este se encontra próximo ao gene NTNHA (hemaglutinina não tóxica), que apresenta semelhança com a sequência da TXB-A, e sua única diferença é não apresentar o sítio de ligação ao zinco, o que sugere que essa proteína protege as moléculas de TBX de proteólise e de ataques químicos (PIRAZZINI *et al.*, 2017).

A toxina botulínica A é uma macromolécula orgânica formada por aminoácidos, unidos por ligações peptídicas, que se caracteriza bioquimicamente por ser uma proteína de cadeia dupla, sendo uma cadeia leve (L) de 50 kiloDaltons (kDa) e uma pesada (H) de 100 kDa, que inicialmente se apresentam como polipeptídeos inativos que são clivados por proteases dentro de uma alça composta por ligações dissulfeto estritamente conservadas; essas duas cadeias unidas dão origem a uma toxina madura e farmacologicamente ativa, são unidas por pontes dissulfeto, interações não covalentes e um único fragmento composto pelo terminal NH, denominado “cinturão” (PIRAZZINI *et al.*, 2017).

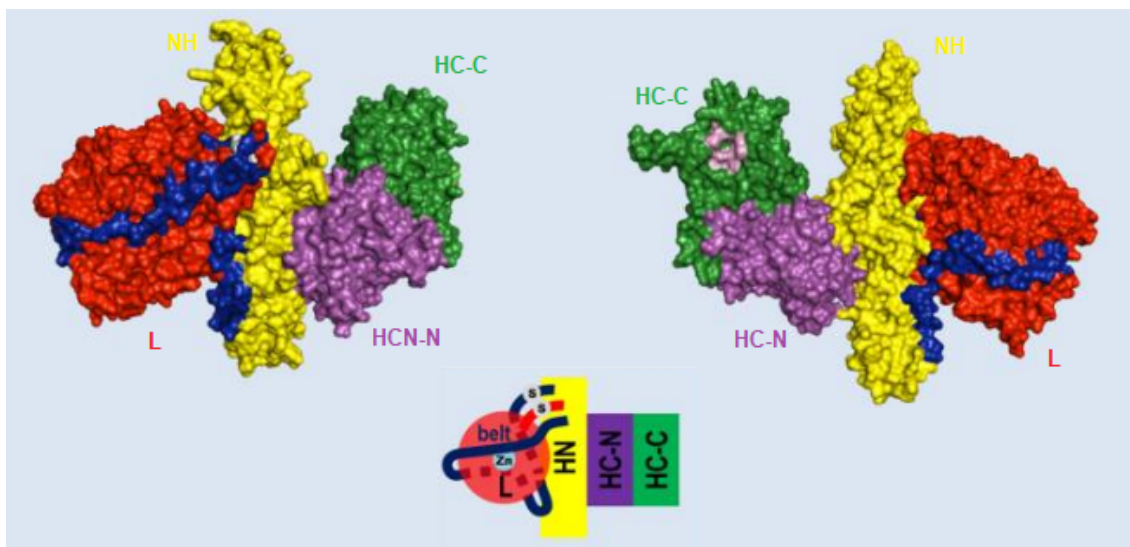
O “cinturão” envolve o domínio esférico que consiste na cadeia leve (L), representado em azul na Figura 7; Estruturalmente, a cadeia pesada (H) apresenta dois domínios de 50 kDa, sendo eles o domínio amino-terminal (HN) e o domínio carboxi-terminal (HC). A parte C-terminal do domínio HC, representado em verde (HC-C) na figura 7, é responsável pela interação com a TXB-A e a área amielinizada dos neurônios motores, fazendo com que as toxinas interajam rápida e fortemente com as terminações nervosas colinérgicas periféricas, sendo importante para a ligação neuronal específica ao receptor gangliosídeo e a uma proteína encontrada na vesícula sináptica, o que promove a internalização e o tráfego da toxina nos compartimentos endocíticos após a sua atividade de liberação de neurotransmissores. A parte N-terminal do domínio HC, representado como roxo na Figura 7, consegue se dobrar de forma similar às proteínas de ligação de açúcar da família das lectinas, porém, suas funções ainda não são conhecidas, embora se estime que ela possa melhorar a adesão da TXB-A na membrana pré- sináptica, ao

interagir com lipídios aniônicos. O domínio HN, representado em amarelo na Figura 7, tem um papel importante na translocação da cadeia L, por meio da membrana da vesícula endocítica para o citosol (PIRAZZINI *et al.*, 2017).

A cadeia leve (L) apresenta função de metaloprotease, seu sítio ativo encontra-se enterrado no núcleo da estrutura, juntamente com um átomo de Zn^{2+} que apresenta como função a clivagem de diferentes proteínas do complexo SNARE, responsáveis pelo processo de exocitose do neurotransmissor (PIRAZZINI *et al.*, 2017).

A união destas duas cadeias (L e H) forma uma proteína com peso de 150 kDa, que pode ser protegida por um invólucro formado de proteínas maiores não tóxicas e por hemaglutinina. O peso final para a toxina botulínica sorotipo A (TXB-A) é de 900 kDa, o que reflete o peso das proteínas de superfícies que formam esse invólucro (SPOSITO, 2009; CARRUTHERS, 2002).

Figura 7- Estrutura da molécula de toxina botulínica do tipo A



Fonte: Adaptado de Pirazzini *et al.*, 2017. HC-C: subdomínio de ligação neuroespecífica (verde); HC-N: subdomínio semelhante à lectina (roxo); HN: domínio de translocação (amarelo); L: domínio da metaloprotease (vermelho). A cavidade rosa nos subdomínios HC-C é o local de ligação do receptor gangliosídeo. Um cinturão de peptídeos (mostrado em azul) envolve o domínio L e a ligação dissulfeto intracadeia liga o domínio L e HN, que estabiliza a estrutura.

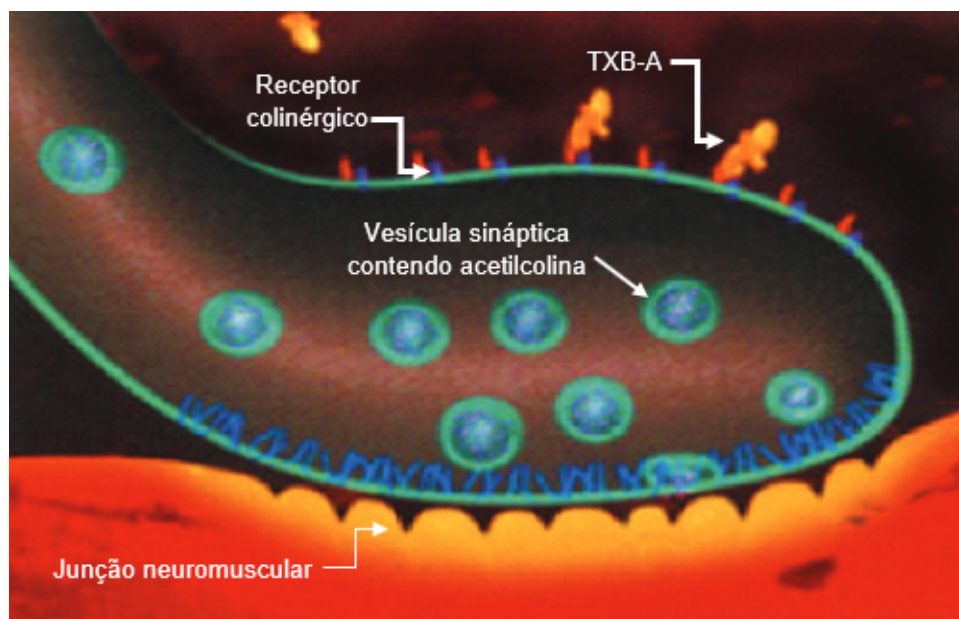
A cadeia leve da TXB apresenta ação de protease, ao passo que a cadeia pesada permite a fusão e a endocitose da molécula para o interior da célula (LIN, 2007; CARRUTHERS, 2002).

O mecanismo de ação ocorre em três estágios: (a) ligação às terminações nervosas colinérgicas ou união; (b) internalização ou translocação; (c) clivagem proteolítica e bloqueio da exocitose do neurotransmissor, que depende exclusivamente do perfeito estado de ambas as cadeias (leve e pesada), ainda que não apresente propriedades que ultrapassem a barreira hematoencefálica e, portanto, não promove alteração no nível sistêmico da liberação do neurotransmissor (SPOSITO, 2004).

Após ser injetada, a TXB-A no músculo permeia através da dispersão e da difusão; ocorre uma dissociação das proteínas acessórias da TXB-A por meio das proteases, o que permite que ocorra uma ligação irreversível aos receptores específicos que apresentam elevada afinidade na membrana pré-sináptica da junção neuromuscular através da cadeia pesada, o que representa a fase de União (Figura 8) (SPOSITO, 2009; DRESSLER *et al.*, 2005).

Uma característica que levou à aplicação terapêutica da toxina é referente ao fenômeno de “quimiodenervação”, que faz com que a sua ação não seja permanente, uma vez que ocorre a recuperação gradual em três meses após a aplicação, por meio da geração de novas junções por meio de brotamento axonal, o que resulta na recuperação local (SEO, 2016; CARRUTHERS, 2002).

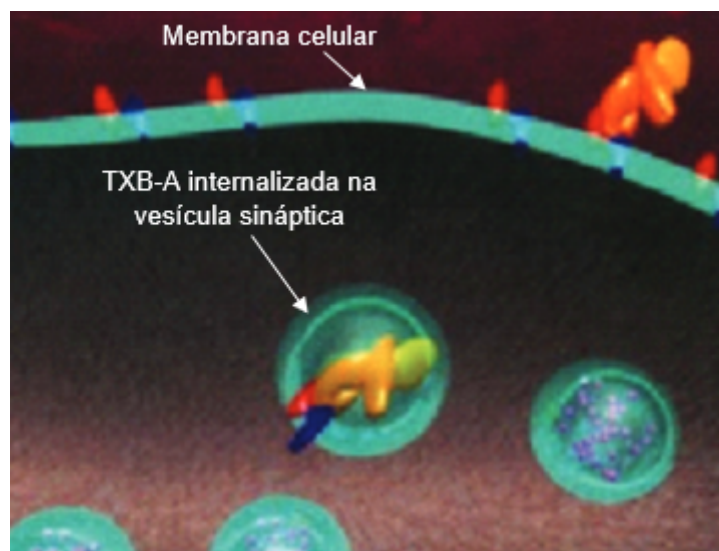
Figura 8- Fase de união da toxina botulínica do tipo A em receptores colinérgicos presentes na junção neuromuscular.



Fonte: Adaptado de SPOSITO, 2004. Fase de união da toxina botulínica do tipo A

A TXB-A se liga fortemente e de forma irreversível ao receptor na superfície da membrana da célula nervosa, o que pode ocorrer por duas formas distintas: de forma rápida, a partir de um sistema vesicular, ou de forma lenta, que não é muito específica e pode demorar horas até que o processo seja finalizado. A cadeia pesada é responsável por permitir a entrada da molécula de toxina por meio de uma invaginação da membrana, formando um canal iônico transmembrana que conduz a proteína, resultando em uma vesícula que envolve as duas cadeias (Figura 9). Esse processo, denominado internalização, tem duração de aproximadamente 20 minutos, independe do cálcio, mas sim de um estímulo nervoso parcial para que ocorra a formação das vesículas que contêm a TXB-A (SPOSITO,2009).

Figura 9- Fase de internalização da toxina botulínica do tipo A



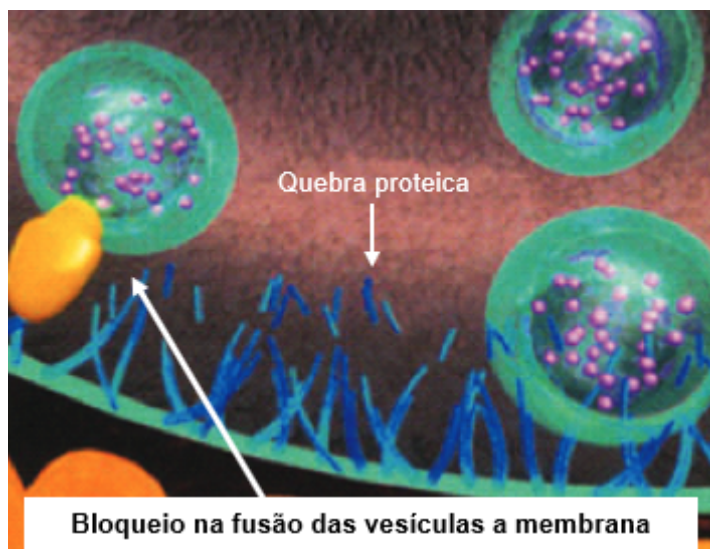
Fonte: Adaptado de Sposito, 2004

Uma vez no interior da célula, a cadeia leve é separada da cadeia pesada, por quebras de pontes dissulfeto pela ação de proteases e, em condições de acidificação, é liberada pelo citoplasma do neurônio. A cadeia leve exerce atividade de metaloproteinase em alvos intracelulares do complexo SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Receptor) e, sob pH ácido, regulam o acoplamento e a fusão com a membrana plasmática e a exocitose das ACTH; essa clivagem corresponde à fase 3, denominada clivagem proteolítica (Figura 10) (SPOSITO, 2009).

Quanto à sua ação e clivagem de componentes específicos da proteína SNARE, essa pode variar de acordo com seu sorotipo. No caso da TXB-A, a proteína a ser clivada se trata da SNAP-25 (sinaptossoma de 25 kDa) (LIN, 2007; CARRUTHERS, 2002).

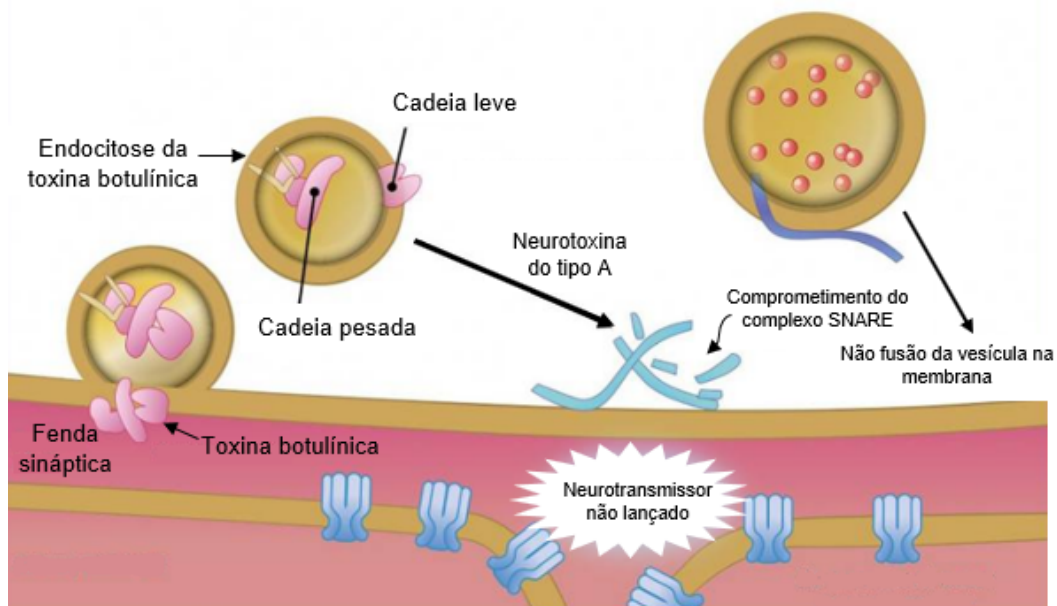
Diante de estudos, foi observado que, por si só, a quebra das proteínas do complexo SNARE não impede que ocorra a formação do mesmo, porém a torna não funcional quando o influxo de cálcio no momento da fusão é interrompido (SPOSITO, 2009). O mecanismo de ação geral da TXB-A pode ser observado na Figura 11.

Figura 10- Fase de clivagem proteolítica promovida pela toxina botulínica do tipo A



Fonte: Adaptado de Sposito, 2004. Fase de clivagem proteica promovida pela toxina botulínica do tipo A sob o complexo SNARE na proteína SNAP-25.

Figura 11- Mecanismo de ação da toxina botulínica do tipo A



Fonte: Adaptado de MORGANTE *et al.*, 2019. Representação esquemática das três fases do mecanismo de ação da TXB-A na junção neuromuscular, envolvendo a união da toxina botulínica em receptores específicos de membrana através da cadeia pesada, permitindo a endocitose da molécula e, assim, o processo de internalização, que, uma vez no citosol, a cadeia leve é responsável por clivar a proteína SNAP-25 encontrada no complexo SNARE e bloquear a liberação de acetilcolina, levando à incapacidade do músculo se contrair.

A TXB-A, por se tratar de uma proteína estranha, é considerada antigênica, o que pode conferir a uma não resposta clínica do tratamento pela produção de anticorpos neutralizantes (SPOSITO, 2004), o que pode levar o paciente a tratamentos que são menos eficazes e até que apresentam mais efeitos adversos (CARRETHERS, 2002). Ainda que a incidência seja extremamente baixa, a sua preocupação é existente no campo terapêutico por conta da quantidade utilizada ser maior; já para fins cosméticos é uma exceção, pois a quantidade injetada é menor (SEO, 2016). Em humanos, a dose necessária para a estimulação de anticorpos, mediada pela imunoglobulina G, não está determinada, porém, em estudos, foi possível observar que aplicações acima de 200 unidades, até intervalos menores ou iguais a um mês e injeções endovenosas acidentais, poderiam desencadear uma resposta (SPOSITO, 2004).

Os anticorpos formados nesse tipo de resposta são do tipo neutralizante, ou anticorpos bloqueadores, que geram um fator limitante e relevante para o uso clínico, uma vez que os pacientes demandam um longo período de tratamento e,

muitas vezes, em grande quantidade, e podem ser observados anticorpos neutralizantes, ainda que apresente menor risco em comparação a outros produtos aprovados para uso. A recomendação é evitar injeções de reforço ou superdosagem da quantidade suficiente de toxina entre intervalos de 12 semanas, o que evitaria a produção de anticorpos neutralizantes (KIVI *et al.*, 2020).

Estudos têm demonstrado uma difusão lenta no músculo injetado, mas com uma rápida metabolização sistêmica, mediada por proteases e componentes moleculares, com redução de aproximadamente metade em dez horas após a aplicação, e com excreção vira renal nas primeiras 24 horas, e 60% são eliminados na urina (OLIVEIRA, 2019).

O uso da toxina botulínica do tipo B necessita de doses superiores se comparada com a do tipo A para as mesmas indicações de tratamento (CARRUTHERS, 2002).

4.10 Outros tipos de tratamentos existentes para hiperidrose

O tratamento da hiperidrose é clinicamente dinâmico, uma vez que apresenta uma grande gama de opções, o que facilita em caso de não adesão ou dependendo da individualidade de cada paciente. Dentre as opções, podemos classificá-las por cirúrgicas e não cirúrgicas (WALLING; SWICK, 2011). Podemos, portanto, citar os antitranspirantes, agentes orais, iontoforese, tratamento cirúrgico, utilização de tecnologias como micro-ondas, *laser*, radiofrequência e ultrassom. Diante dessas opções, o tratamento mais recente tem sido o uso da toxina botulínica para controlar o excesso de suor (NAWROCKI; CHA, 2019).

Além dos tratamentos, há recomendações para não desencadear os sintomas associados à hiperidrose, como evitar aglomeração, alterações emocionais, alimentos picantes, o uso de álcool, evitar roupas justas com tecidos sintéticos e evitar o uso de calçados fechados. Outras estratégias interessantes para mascarar o suor incluem forro nas axilas, trocas frequentes de meias e sapatos, uso de palmilhas absorventes, uso de pó para os pés e preferência por meias de algodão ou lã (NAWROCKI; CHA, 2019).

Os antitranspirantes tópicos, sendo o de linha de frente para uso, e mais eficaz quando se trata da hiperidrose com sintomas leves a moderados, o cloreto de alumínio hexahidratado (ACH) que, além de apresentar ampla disponibilidade, é

mais acessível e de fácil uso. Sua concentração pode variar de 6,25% a 40%, de acordo com a forma que é vendida, em água, álcool, éter ou glicerol, ou seja, em venda livre apresenta concentração máxima de 12,5% e, quando mandada à manipulação, a concentração é de 20% em álcool etílico. Os sais metálicos de alumínio interagem com o suor para formar precipitados que bloqueiam o lúmen da glândula sudorípara écrina, mas não impedem a sua produção, porém têm um efeito transitório que a diminui de acordo com a renovação normal da pele, mas que histologicamente foi observado que atrofia de glândulas sudoríparas écrinas e de células que revestem os ductos secretores (NAWROCKI; CHA, 2019).

Após o uso dos antitranspirantes, os pacientes indicam satisfação em 94% dos axilares, 84% dos plantares e 60% dos palmares em um curto período, cerca de 1 a 2 semanas. Após o alívio dos sintomas pode ser adotada uma terapia de manutenção que é montada de acordo com as necessidades do paciente. Mesmo que muito eficiente, não está isento de efeitos colaterais, 21% dos pacientes relataram irritação da pele, o que pode levar à interrupção do tratamento (NAWROCKI; CHA, 2019). Além disso, um dos seus pontos negativos se trata da curta duração do produto, assim como também se deve ter preocupação com a quantidade do produto aplicada, pois há relatos de toxicidade rara em jovens adultos (CALLEJAS *et al.*, 2009), postula-se a correlação entre o uso de antitranspirantes tópicos e o câncer de mama, o alumínio presente na composição levaria a um estresse oxidativo e inflamação da região localizada no quadrante superior externo da glândula mamária, um local próximo às axilas; porém, estudos ainda são inconclusivos para afirmar tal relação (HOSP; HAMM, 2017). Os efeitos colaterais podem ser amenizados com o aumento do intervalo entre as aplicações, menor concentração do composto, substituição do veículo do produto ou intercalar o de uso manipulado com o de venda livre, por aquele apresentar uma menor concentração (NAWROCKI; CHA, 2019; HOSP; HAMM, 2017).

Já os agentes orais, como o glicopirrolato, que tem menos efeitos adversos por não atravessar a barreira hematoencefálica com facilidade, e a oxibutinina são outras opções de tratamento, mas ainda não foram aprovados pelo *US Foods and Drugs Administration (FDA)*, e podem ser utilizados para a hiperidrose primária, generalizada ou multifocal. Seus efeitos adversos acabam por levar a não continuar com o tratamento, entre eles boca seca, visão turva, olhos secos, hipertermia, hipotensão ortostática, queixas gastrointestinais, retenção urinária, taquicardia,

sonolência, tontura e confusão, além de serem contraindicados em pacientes com estenose pilórica, íleo paralítico e miastenia grave (NAWROCKI; CHA, 2019). Aqueles que apresentam a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica podem, por sua vez, adicionar efeitos colaterais associados ao sistema nervoso central e, assim, diminuir também sua adesão e aceitação para uso (HOSP; HAMM, 2017).

A iontoforese é uma técnica segura e econômica já aprovada pelo FDA, sendo a mais apropriada para a hiperidrose palmar e plantar. Esse tratamento transcutâneo consiste no uso de corrente galvânica (NAWROCKI; CHA, 2019), onde ocorre o transporte molecular através da pele diante de um campo elétrico externo, contínuo e pulsante. Essa corrente elétrica movimenta os íons de sódio em uma solução aquosa na região a ser tratada, levando a um repouso temporal das glândulas sudoríparas. Por mais que não seja um mecanismo muito bem conhecido (CALLEJAS *et al.*, 2009), estudos relatam que sobre pele não danificada imersa em líquido, repele íons de H⁺ para as glândulas écrinas, e, por consequência, ocorre o bloqueio da secreção e do fluxo do suor por um tampão hiperkeratótico, gerando uma interferência com o gradiente eletroquímico e bloqueia a transmissão nervosa simpática e a redução do pH devido ao acúmulo de íons. Sua eficácia pode ser observada em 80% dos casos, mas os sintomas pioram bem antes de começar a surtir o sucesso terapêutico; efeitos colaterais, como desconforto, secura, parestesias, eritema e vesiculação transitória da área afetada, dependem da intensidade da corrente (NAWROCKI; CHA, 2019).

O FDA permite a utilização de dispositivos tecnológicos, a fim de reduzir a sudorese excessiva; Entre eles, é possível citar quatro dos mais comentados na literatura.

O procedimento por meio da termólise por micro-ondas, utilizado para o tratamento da hiperidrose axilar primária, que apresenta como função a destruição de glândulas sudoríparas écrinas, uma vez que realiza a rotação de moléculas de água. É relatado que sua eficácia geral é de 90%, ainda que efeitos colaterais existam, como desconforto, edema, eritema, entre outros (NAWROCKI; CHA, 2019).

Outra tecnologia utilizada é o ultrassom, que apresenta como funcionamento a baixa lesão térmica das glândulas locais, permitindo uma resposta inflamatória que envolve remodelação e cicatrização, mas, assim como qualquer outro, apresenta efeitos colaterais, que incluem sensibilidade temporária, vermelhidão,

dormência e hematomas, mas sua eficácia foi relatada em 80% (NAWROCKI; CHA, 2019).

A radiofrequência fracionada com microagulhas pode causar um trauma epidérmico mínimo e leva a mudanças histológicas interessantes, com redução no tamanho e no número de glândulas sudoríparas écrinas e apoécrinas, porém, efeitos colaterais como dor leve, inchaço e vermelhidão podem estar presentes (NAWROCKI; CHA, 2019).

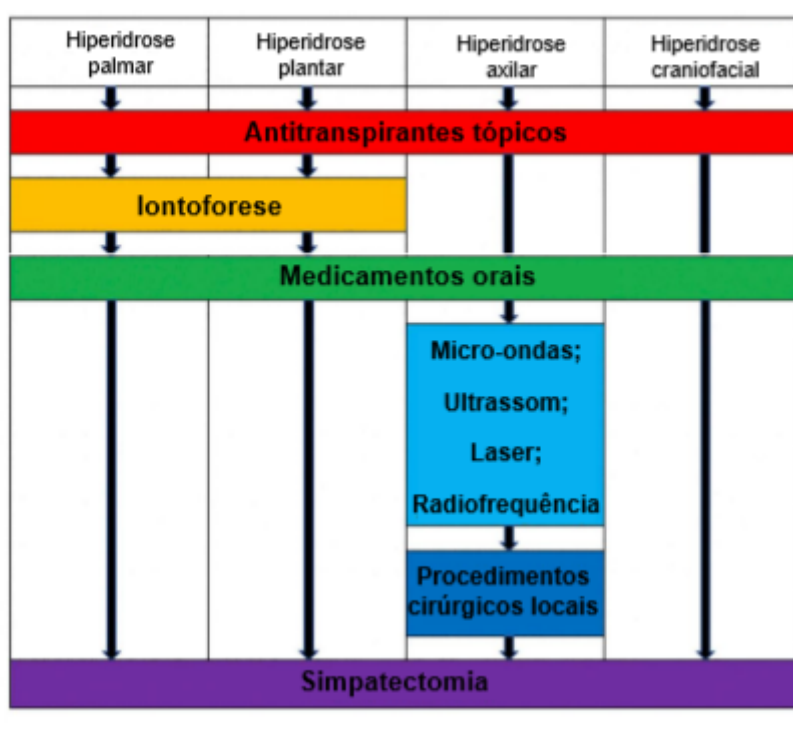
Tratamentos a partir de *laser* não invasivo, em contrapartida, se mostrou dividido quanto à sua eficácia, uma vez que em alguns pacientes melhorou significadamente a sudorese, e, em outros, exacerbou o caso. Outro tipo de *laser* que pode ser utilizado é o subdérmico, que promove envelhecimento, descamação, ruptura celular (NAWROCKI; CHA, 2019).

Além do uso de toxina botulínica como terapia injetável, também há o tratamento cirúrgico, chamado simpatectomia, uma vez que é somente utilizado quando as outras opções terapêuticas não funcionam. O tratamento consiste em excisão, curetagem, lipoaspiração e binação, sendo que a etapa de excisão do tecido subcutâneo remove a base das glândulas sudoríparas e, assim, elimina a produção de suor, porém o paciente pode vir a apresentar cicatrizes e movimentos restritos do braço no caso HH axilar. Já a curetagem e a lipoaspiração, uma tecnologia mais recente onde é somente usada uma cureta ou cânula, que é inserida por quase completo para a eliminação do suor das glândulas écrinas e apócrinas, reduz o risco de cicatrizes, mas pode levar a sangramentos, dor, hematomas, erosão da pele, infecção, equimose, hiperpigmentação, seroma, danos ao plexo braquial, disestesia, queda de cabelo, recorrência de HH e sudorese compensatória. Em geral, o procedimento visa a cortar sinais sinápticos que alcançam as glândulas sudoríparas écrinas das regiões acometidas por meio de simpatectomia bilateral por transecção, ressecção ou corte de ablação.

A simpatectomia torácica tem uma taxa de satisfação de 66,7% a 93%, porém diminui com o tempo. Pacientes com hiperidrose palmar, quando cirurgicamente tratados, são os mais satisfeitos. Além disso, podem ocorrer complicações pós-operatórias, como pneumotórax, hemotórax, enfisema subcutâneo, sangramento torácico, parestesia, comprometimento neurológico do membro superior, lesão do gânglio cervicotorácico, que pode levar à Síndrome de Horner, hipertermia, lesão do nervo frênico e bradicardia (NAWROCKI; CHA, 2019).

Por mais que a simpatectomia seja eficiente, a longo prazo ainda pode levar a complicações, como HH focal primária, que ocorre em 0-65% dos pacientes, e sudorese compensatória, relatada por 98% dos pacientes, que incluem regiões do abdômen, costas, pernas e glúteos (NAWROCKI; CHA, 2019). Na Figura 12 é representado o esquema de preferência pelo tratamento, dependendo do local acometido pela hiperidrose.

Figura 12- Representação esquemática dos tipos de tratamento para cada tipo de hiperidrose, além da aplicação de TXB-A



Fonte: Adaptado de NAWROCKI; CHA, 2019. Representação esquemática do uso de cada tipo de técnica, além do uso de toxina botulínica (TXB-A), de acordo com cada região em que o paciente apresenta hiperidrose, podendo ser substituída de acordo com a necessidade do paciente.

4.11 A utilização da Toxina Botulínica na hiperidrose

Com o uso da TXB-A, podemos promover o bloqueio da sudorese, uma vez que ela atua na inibição da liberação da acetilcolina, ainda que se tenha observado que o tempo de duração dos efeitos da aplicação era mais longo quando aplicada para o tratamento da hiperidrose com duração de seis a onze meses (SPOSITO,

2009), porém, em outros estudos, foi demonstrada uma diminuição do intervalo de tempo, de cerca de seis a nove meses (DOFT *et al.*, 2012) em relação aos tratamentos de músculos estriados em distúrbios do movimento. As glândulas sudoríparas, em resposta ao estímulo nervoso, permitem a liberação de acetilcolina nos terminais pré-sinápticos e se ligam aos receptores colinérgicos pós-sinápticos, na membrana basolateral das glândulas écrinas. Quando esses receptores ativados, desencadeiam um influxo de cálcio (Ca^{2+}) extracelular para o citoplasma da glândula, ativam uma bomba osmolar, que resulta em uma despolarização da membrana apical da glândula, o que gera um potencial negativo no lúmen, que atrai sódio (Na^+) para seu interior. O sódio (Na^+) se junta às moléculas de cloro (Cl^-), formando cloreto de sódio (NaCl), que representa o fluido isotônico primário glandular, que sofrerá uma reabsorção de sais, com o objetivo de preservar os eletrólitos e, com isso, formando o suor. A ação da TXB-A irá bloquear a liberação da acetilcolina, uma vez que esta é responsável pela contração e a liberação do suor, quebrando, assim, essa cascata de formação do suor (SPOSITO, 2009).

Como a aplicação da toxina botulínica em certos pontos pode ser dolorida, estudos buscam a minimização da dor para uma maior adesão do paciente ao tratamento (BECHARA *et al.*, 2007).

O alívio da dor com creme anestésico é possível, porém é necessário contato prolongado, que pode levar a um aumento na umidade da pele e dificultar a aplicação da TXB-A no local; em outros casos, pode ser realizado o bloqueio do nervo periférico (BECHARA *et al.*, 2007) ou bloqueio de Bier (COHEN; SOLISH, 2003), nas regiões palmar ou plantar; contudo, na hiperidrose axilar a técnica não se torna possível (BECHARA *et al.*, 2007).

O resfriamento da pele pode ser uma saída para a redução da dor em 45%, uma vez que diminui a sensação e a percepção da pele; foram investigadas duas formas para o resfriamento, um sistema de ar frio e a aplicação de gelo no local desejado, e ambos se mostraram interessantes e levam maior comodidade tanto para o paciente quanto para o profissional (BECHARA *et al.*, 2007; COHEN; SOLISH, 2003).

4.11.1 Técnica de aplicação

As glândulas sudoríparas écrinas são responsáveis pela liberação do suor excessivo na hiperidrose, a toxina botulínica no tipo A realiza o bloqueio da liberação de acetilcolina e, por consequência, a quimiodenervação temporária (THOMAS; SCHWARTZ, 2004).

Para o uso da TXB-A, é necessário diluí-la em uma solução salina estéril, na qual normalmente 1 mL da solução salina é misturado para cada 25 U de toxina botulínica. Há também a possibilidade de se adicionar lidocaína na solução, para reduzir a dor associada à injeção, sendo necessário seguir as recomendações do FDA de não exceder 360 U em um período de três meses (DOFT *et al.*, 2012). Para a aplicação, recomenda-se injeções intradérmicas, em vez de injeções subepidérmicas, já que estas vão muito próximas às terminações nervosas (THOMAS; SCHWARTZ, 2004).

O número de injeções e a dose total dependem exclusivamente da área a ser tratada, e deve-se seguir recomendações como maior concentração da toxina no ponto central, com um gradiente decrescente ao longo das áreas periféricas. Essa forma de aplicação leva à formação de halos anidróticos sobrepostos confluentes (TRINDADE DE ALMEIDA; MONTAGNER, 2014).

A utilização da toxina botulínica se mostrou eficiente após o retorno do funcionamento das glândulas sudoríparas e, em um período de 6 meses, ainda havia uma diferença significativa em comparação com valores pré-tratamento (KROGSTAD *et al.*, 2005).

Leva-se em consideração que a TXB-A deve ser reconstituída em solução salina injetável e deve ser evitada a sua agitação durante o processo de reconstituição, por mais que, na prática, esse processo não interfira, segundo estudos. O seu uso é recomendado pela marca Botox® em até 4 horas após o processo de reconstituição, porém foi observado que não se altera de quatro a seis semanas (SILVA, 2012).

Na aplicação, são necessários alguns materiais (Figura 13), como seringa com agulha de calibre 25 para a realização da reconstituição, toalhetes com álcool e gaze, agulha calibre 26-30 para a aplicação e seringa para aplicação, que corresponde à mesma utilizada do teste de insulina, devido à mesma quantidade usada (SILVA, 2012).

Figura 13- Equipamentos necessários para a aplicação.



Fonte: Silva, 2012. Sendo (1) Frasco de Toxina Botulínica A (BOTOX®); (2) Toalhetes de álcool; (3) Agulhas de calibre 30 para a aplicação; (4) Frasco de soro fisiológico; (5) Seringa 3cc com agulha de calibre 25, para reconstituição do BOTOX®; (6) Seringas utilizadas para aplicação de insulina; (7) Gaze.

O teste de amido de iodo (Teste de Minor) é realizado antes de qualquer anestesia ou marcação do local, e deve ser aplicado na área afetada e na região vizinha, já que, em alguns casos, a transpiração pode estar localizada fora da área. Este é caracterizado por ser um teste barato e de fácil execução. É necessário secar a região e, logo após, aplicar uma solução de iodo de 3% a 5%, esperar secar totalmente e, em caso de reação, o suor acaba adquirindo uma coloração roxa escura, claramente visível (Figura 14) (TRINDADE DE ALMEIDA; MONTAGNER, 2014).

Figura 14- Coloração roxa escura após a reação presente no Teste de Minor



Fonte: TRINDADE DE ALMEIDA; MONTAGNER, 2014. Em contato com o amido e o iodo presentes na composição, o suor adquire uma coloração escura (centro), claramente visível.

Em caso de sensibilidade ao iodo, a tintura vermelha de Ponceau misturada com o amido se torna uma alternativa interessante, já que, em contato com o suor, acaba gerando uma coloração rósea (TRINDADE DE ALMEIDA; MONTAGNER, 2014).

4.11.1. 1 Região Axilar

A diluição para o tratamento da região axilar é feita com 50 U de toxina botulínica em 2 mL de solução salina por axila, podendo variar em 3 mL para axilas maiores. Alguns estudos demonstraram que a realização do teste de iodo de amido (teste de Minor), apresentado na Figura 15, é utilizada para determinar a localização das glândulas sudoríparas da axila ou para definir a área hipodrótica a partir da área em que cresce o pelo, delimitada por uma caneta marcadora; antes da aplicação, deve-se administrar uma preparação de betadine, que atua como agente antisséptico local (Figura 16) (DOFT *et al.*, 2012).

Figura 15- Teste de Minor na hiperidrose axilar direita



Fonte: REIS *et al.*, 2012. Aplicação do teste de iodo-amido para a localização do suor excessivo e início do tratamento com TXB-A.

Figura 16- Axila preparada com betadine



Fonte: DOFT *et al.*, 2012. Uso de Betadine para higienização local.

A agulha utilizada para esta área é de calibre 26mm ou 30mm em uma seringa BD, sendo que, na maioria dos casos, são de 10 a 20 injeções para cada axila, com um espaçamento de 1 a 2 cm de distância entre elas, como demonstrado na Figura 17 (TRINDADE DE ALMEIDA; MONTAGNER, 2014), devendo ser inserida em um ângulo de 45°, com aproximadamente 2 mm na derme, de forma que a

seringa seja pressionada lentamente para depositar, contando com movimento suave a fim de reduzir o trauma na área, chegando a um valor total de 50U a 100U em cada axila (Figura 18) (DOFT *et al.*, 2012).

Figura 17- Marcação realizadas em axilas para a aplicação da toxina botulínica do tipo A (TXB-A)



Fonte: DOFT *et al.*, 2012. Marcação com distanciamento de 1 a 2 cm entre os pontos para a aplicação.

Figura 18- Aplicação da toxina nos pontos distribuídos uniformemente



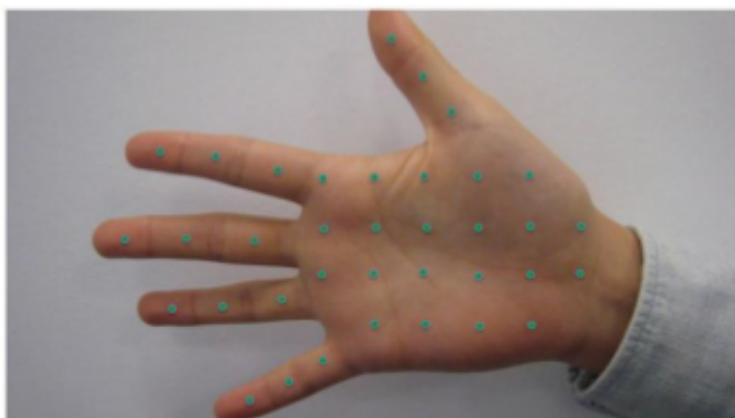
Fonte: DOFT *et al.*, 2012. Aplicação com o ângulo de 45° na região axilar.

4.11.1.2 Região palmar-plantar

Devido às regiões palmar e plantar serem ricas em terminações nervosas, é comum os pacientes apresentarem uma dor associada, o que pode causar a desistência deles diante do tratamento. Por isso, para diminuir a dor das injeções, vários métodos anestésicos já foram relatados, como sedação oral e intravenosa, Dermojet, creme tópico de lidocaína, bloqueios nervosos radial e ulnar, bloqueio de Bier e crioanalgesia (DOFT *et al.*, 2012).

O protocolo da região palmar-plantar e da região axilar são semelhantes, porém não é utilizado o teste de iodo de Minor no primeiro caso, já que os pacientes não gostam do iodo, que tinge suas mãos. São feitos 100 U por palma da toxina botulínica diluída em 3 a 4 mL da solução salina, sendo o calibre da agulha 26 ou 30 e uma seringa; a aplicação consiste em 1 cm de distância da palma e três pontos em cada dígito (Figura 19). Após o procedimento, são colocadas compressas de gelo por 15 minutos para confirmar que não há reação imediata à toxina (DOFT *et al.*, 2012).

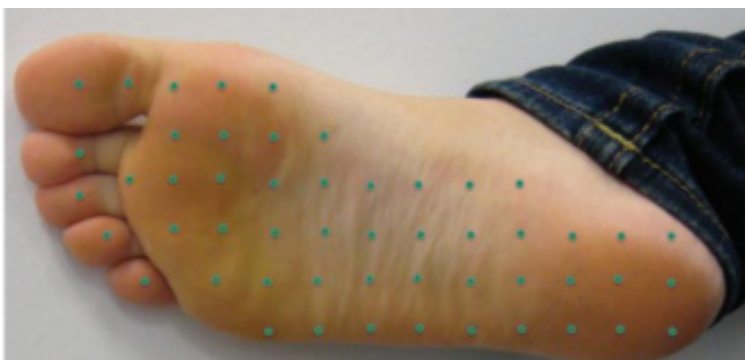
Figura 19- Grade de injeção para hiperidrose palmar



Fonte: DOFT *et al.*, 2012. Marcação realizada para direcionamento da aplicação da TXB-A na região palmar.

A hiperidrose plantar apresenta as mesmas dificuldades que a palmar, porém, por conta da sua área de superfície ser maior (Figura 20), são necessários 150U de TXB-A com o mesmo calibre de agulha, mas a diluição é diferente, sendo de 6 a 8 mL de solução salina para a reconstituição (DOFT *et al.*, 2012).

Figura 20- Grade de injeção para hiperidrose plantar.



Fonte: DOFT *et al.*, 2012. Marcação realizada para direcionamento da aplicação da TXB-A na região plantar.

4.11.1. 3 Região Craniofacial

A região craniofacial acomete mais homens do que mulheres, podendo ser limitada apenas na testa, mas em alguns casos pode envolver o couro cabeludo, as têmporas e outras partes do rosto; pode ser realizado o teste de Minor antes do tratamento (HOSP *et al.*, 2016).

Um dos problemas ao se tratar a hiperidrose craniofacial é a ocorrência de rigidez muscular da testa, abaixamento das sobrancelhas e ptose da pálpebra superior, que podem ser evitadas utilizando-se uma distância de segurança de 10 a 15 mm (HOSP *et al.*, 2016).

4.12 Prós e contras

Na maioria dos casos há uma melhora nos sintomas e na qualidade de vida logo na primeira semana; isso ocorre igualmente em casos moderados e também nos graves, além de que sua eficácia tende a ter uma duração média de seis a nove meses (DOFT *et al.*, 2012). No entanto, outros estudos demonstraram um aumento na durabilidade do produto, em um período de seis a onze meses (SPOSITO, 2009), não sendo necessária a reinjeção devido à falha inicial do tratamento. A principal desvantagem vista desse tratamento, no entanto, é sua impermanência, pois, após o período estimado de duração, o paciente precisará refazer as injeções e até

mesmo em alguns casos pode ocorrer a produção de anticorpos contra a toxina, o que leva à redução da eficácia do tratamento (DOFT *et al.*, 2012).

Outra consequência desse tratamento está relacionada à Hiperidrose palmar, pacientes tendem a relatar fraqueza muscular, uma vez que a toxina apresenta tropismo por qualquer músculo e, dependendo da aplicação, este tipo de sintoma é característico (ZACKRISSON *et al.*, 2008).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa revisão de literatura foi possível observar que a relação entre a hiperidrose e a hiperestimulação colinérgica dos neurônios pós ganglionares simpáticos é um ponto já pacificado na literatura.

Encontrou-se um número relativamente baixo de artigos que se dedicaram a analisar a fisiopatologia da doença. Uma maior compreensão dos mecanismos que respondem pela falha na ativação simpática nesse quadro, bem como dos fatores que influenciam sua patogênese, seria de especial interesse para a compreensão do quadro como um todo e para o desenvolvimento e incorporação de novos tratamentos, a melhoria dos tratamento já existentes e, talvez, até mesmo, para permitir a determinação e adoção de estratégias que impactem diretamente no surgimento da doença.

Dentre os diversos tratamentos disponíveis atualmente, o uso da toxina botulínica do tipo A se destaca por se mostrar como um tratamento com bons resultados, pouquíssimas contra-indicações, efeitos colaterais e acesso relativamente amplo. No entanto, embora haja um bom número de trabalhos descrevendo as vantagens e efeitos positivos da utilização da toxina botulínica do tipo A, alguns tópicos ainda carecem de maior investigação e descrição na literatura, tais como a exposição do indivíduo à substância por longos prazos, a eficiência do tratamento em longos prazos, a formação de anticorpos neutralizantes para a toxina mesmo nos casos em que os limites de uso tenham seguido as normativas atualmente preconizadas, além da ocorrência de outras complicações possivelmente desencadeadas pelo elevado número de sessões de tratamento.

A utilização da toxina botulínica do tipo A parece se mostrar como uma forma de tratamento interessante que merece uma maior atenção investigativa. Os efeitos colaterais são descritos normalmente como raros e de baixo comprometimento funcional, e os resultados positivos podem ser rapidamente percebidos pelo indivíduo, o que certamente repercute positivamente em sua sociabilidade e estima e em sua qualidade de vida em geral.

6. REFERÊNCIAS

ABRAIRA, V. E.; GINTY, D. D. The Sensory Neurons of Touch. **Neuron**, v. 79, n. 4, p. 618–639, ago. 2013.

BAKER, L. B. **Physiology of sweat gland function**: The roles of sweating and sweat composition in human health. p. 49, july. 2019.

BARBOSA, B. X. *et al.* **Tipos de botulismo**: uma revisão bibliográfica. p. 6, 2019.

BARBOSA, Célia Marisa Rizzatti; BARBOSA, José Ricardo de Albergaria. **Toxina Botulínica em Odontologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 240 p.

BECHARA, F. G. *et al.* Skin Cooling for Botulinum Toxin A Injection in Patients With Focal Axillary Hyperhidrosis: A Prospective, Randomized, Controlled Study. **Annals of Plastic Surgery**, v. 58, n. 3, p. 299–302, mar. 2007.

BIRNER, P. *et al.* Cardiac Autonomic Function in Patients Suffering from Primary Focal Hyperhidrosis. **European Neurology**, v. 44, n. 2, p. 112–116, 2000.

CALLEJAS, M. A.; GRIMALT, R.; CLADELLAS, E. Actualización en hiperhidrosis. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 101, n. 2, p. 110–118, mar. 2010.

COHEN, J. L.; SOLISH, N. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 11, n. 4, p. 493–502, nov. 2003.

CARRUTHERS, A. **Botulinum Toxin Type A**: History and Current Cosmetic Use in the Upper Face. p. 24, 2002.

DRESSLER, D. Botulinum toxin therapy: its use for neurological disorders of the autonomic nervous system. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 3, p. 701–713, mar. 2013.

DRESSLER, D; SABERI, FA; BARBOSA, ER. **Botulinum toxin**: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Mar;63(1):180-5. DOI: 10.1590/s0004-282x2005000100035.

DOFT, M. A.; HARDY, K. L.; ASCHERMAN, J. A. Treatment of Hyperhidrosis With Botulinum Toxin. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 32, n. 2, p. 238–244, 1 fev. 2012.

DOOLITTLE, J. et al. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. **Archives of Dermatological Research**, v. 308, n. 10, p. 743–749, dez. 2016.

FLÁVIO, Altamiro. História da TXB. *In: Botulinum Toxin for Facial Harmony*. 1ª ed. Nova Odessa: Napoleão Ltda., 2019. cap. 1, p. 18-19. ISBN 9788548000300.

FREEMAN, S. Caleb; MALIK, Ahmad; BASIT, Hajira. Physiology, Exocrine Gland. *Physiology, Exocrine Gland*, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542322/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

GLATTE, P. *et al.* Architecture of the Cutaneous Autonomic Nervous System. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 970, 10 set. 2019.

GOUVEIA, B. N.; FERREIRA, L. DE L. P.; ROCHA SOBRINHO, H. M. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 16, 3 dez. 2020.

HASAN, F. Manufacturing and Clinical Formulations of Botulinum Neurotoxins. *In: WHITCUP, S. M.; HALLETT, M. (Eds.). Botulinum Toxin Therapy*. Handbook of Experimental Pharmacology. Cham: Springer International Publishing, 2019. v. 263p. 49–62.

HANSEN, C. R.; GODFRE, B. Residual Limb Hyperhidrosis Managed by Botulinum Toxin Injections, Enhanced by the Iodine-Starch Test: A Case Report. **PM&R**, v. 9, n. 4, p. 415–418, abr. 2017.

HEXSEL, D. M.; DAL'FORNO, T.; HEXSEL, C. L. Inguinal, or hexsel's hyperhidrosis. **Clinics in Dermatology**, v. 22, n. 1, p. 53–59, jan. 2004.

HIGASHIMOTO, I. et al. Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 140A, n. 6, p. 567–572, 15 mar. 2006.

HOORENS, I.; ONGENAE, K. Primary focal hyperhidrosis: current treatment options and a step-by-step approach: Primary focal hyperhidrosis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 1, p. 1–8, jan. 2012.

HOSP, C.; NAUMANN, M.; HAMM, H. Botulinum Toxin Treatment of Autonomic Disorders: Focal Hyperhidrosis and Sialorrhea. **Seminars in Neurology**, v. 36, n. 01, p. 020–028, 11 fev. 2016.

HOSP, C.; HAMM, H. Safety of available and emerging drug therapies for hyperhidrosis. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 16, n. 9, p. 1039–1049, 2 set. 2017.

ILLIGENS, B. M. W.; GIBBONS, C. H. Sweat testing to evaluate autonomic function. **Clinical Autonomic Research**, v. 19, n. 2, p. 79–87, abr. 2009.

KIVI, Anatol; RI, Songjin; WISSEL, Jörg. What clinicians and patients want: the past, the presence, and the future of the botulinum toxins. **Toxicon**, v. 177, p. 46-51, abr. 2020. Elsevier BV. DOI 10.1016/j.toxicon.2020.02.004.

KREYDEN, O. P.; SCHEIDEGGER, E. P. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. **Clinics in Dermatology**, v. 22, n. 1, p. 40–44, jan. 2004.

KROGSTAD, A. L. et al. No compensatory sweating after botulinum toxin treatment of palmar hyperhidrosis. **British Journal of Dermatology**, v. 152, n. 2, p. 329–333, fev. 2005.

LIN, Alex Tong-Long. Basic Pharmacology of Botulinum Toxin in the Lower Urinary Tract. **Tzu Chi Medical Journal**, v. 19, n. 3, p. 109-114, set. 2007. Medknow. DOI 10.1016/s1016-3190(10)60002-x.

LIMA, S. O. et al. Prevalência de hiperidrose primária e fatores associados em uma capital do nordeste do Brasil: estudo baseado em população. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 9, p. e3815, 6 ago. 2020.

MARQUES, Joana Raquel Santos. **A Toxina Botulínica: O seu uso clínico**. 2014. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

MCCONAGHY, J. R.; FOSSELMAN, D. **Hyperhidrosis: Management Options**. v. 97, n. 11, p. 6, 2018.

MORGANTE, F. et al. The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®). **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 12, p. 175628641988860, jan. 2019.

MURRAY, C. A.; COHEN, J. L.; SOLISH, N. Treatment of Focal Hyperhidrosis. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 11, n. 2, p. 67–77, mar. 2007.

NAUMANN, Markus; BOO, Lee Ming; ACKERMAN, Alan H.; GALLAGHER, Conor J. **Immunogenicity of botulinum toxins**. **Journal Of Neural Transmission**, v. 120, n. 2, p. 275-290, 25 set. 2012. Springer Science and Business Media LLC. DOI 10.1007/s00702-012-0893-9.

NAWROCKI, S.; CHA, J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 3, p. 657–666, set. 2019.

OLIVEIRA, Gabriel. **Toxina botulínica e as suas complicações**: Uma revisão de literatura. 2019. 41 f. TCC (Graduação) - Curso de Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019

PIRAZZINI, M. et al. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. **Pharmacological Reviews**, v. 69, n. 2, p. 200–235, abr. 2017.

REIS, Gilberto Marcos Dias dos; GUERRA, Ana Cristina Silva; FERREIRA, João Paulo Amaral. Study of patients with hyperhidrosis treated with botulinum toxin: a 10-year retrospective analysis. **Revista Brasileira de cirurgia plástica**, [S. l.], p. 582-590, 22 mar. 2012. DOI 10.1590/S1983-51752011000400008.

RIVITTI, E. A. **Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti**. Rio de Janeiro: Artes Médicas, 2014.

ROUDAUT, Y. et al. Touch sense: Functional organization and molecular determinants of mechanosensitive receptors. **Channels**, v. 6, n. 4, p. 234–245, jul. 2012.

SEO, Kyle K.. Botoxology. **Botulinum Toxin For Asians**, p. 1-28, 28 dez. 2016. Springer Singapore. DOI 10.1007/978-981-10-0204-5_1.

SHARGALL, Y.; SPRATT, E.; ZELDIN, R. A. Hyperhidrosis: What is it and Why Does it Occur? **Thoracic Surgery Clinics**, v. 18, n. 2, p. 125–132, maio 2008.

SILVA, Joana Filipa Nogueira da. **A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações**. 2012. 154 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Legal, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, Vila Nova de Gaia, 2012.

SPOSITO, M. M. DE M. Artigo de revisão: Toxina Botulínica do Tipo A : mecanismo de ação. **Acta Fisiatr**, v. 16, n. 1, p. 25--37, 2009.

SPOSITO1, Maria Matilde de Mello. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátr**, São Paulo, v. 01, n. 01, p. 11-44, 2004.

STRUTTON, D. R. et al. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: Results from a national survey. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, n. 2, p. 241–248, ago. 2004.

THOMAS, I.; SCHWARTZ, R. A. **Palmoplantar Hyperhidrosis: A Therapeutic Challenge**. v. 69, n. 5, p. 4, 2004.

TRINDADE DE ALMEIDA, A. R.; MONTAGNER, S. Botulinum Toxin for Axillary Hyperhidrosis. **Dermatologic Clinics**, v. 32, n. 4, p. 495–504, out. 2014.

VETRUGNO, R. et al. Sympathetic skin response: Basic mechanisms and clinical applications. **Clinical Autonomic Research**, v. 13, n. 4, p. 256–270, ago. 2003.

VORKAMP, T. et al. Hyperhidrosis: Evolving concepts and a comprehensive review. **The Surgeon**, v. 8, n. 5, p. 287–292, out. 2010.

WALLING, H. W.; SWICK, B. L. Treatment Options for Hyperhidrosis: **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 12, n. 5, p. 285–295, out. 2011.

ZACKRISSON, T. et al. Patients with hyperhidrosis have changed grip force, coefficient of friction and safety margin. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 117, n. 4, p. 279–284, abr. 2008.