

APLICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA O TRATAMENTO DA HIPERIDROSE

APPLICATION OF BOTULINAL TOXIN TYPE A FOR THE TREATMENT OF HYPERIDROSE

FERNANDA MOURTH¹, LAINAN LAIA FREITAS LUNA¹, LARISSA GONÇALVES SILVA¹, MICAELA OHANA DE O. GONÇALVES¹, SUÉLEN GONÇALVES^{1*}, ARILTON JANUARIO BARCELAR JUNIOR²

1. Acadêmicos do curso de Graduação de Biomedicina da faculdade Única; 2. Professor do Curso de Biomedicina e Coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única.

* Rua Mar Vermelho, 231, Canãa, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164190. suelengoncalves_05@hotmail.com

Recebido em 14/11/2017. Aceito para publicação em 05/12/2017

RESUMO

A Hiperidrose, definida como sudorese que ultrapassa a necessidade de termo regulação, é uma condição benigna, mas que pode trazer desagrado a seus portadores, causando-lhes transtornos físicos e emocionais. Em sua maioria, acomete axilas, palma das mãos e plantas dos pés. Com o intuito de produzir conforto para o paciente portador de hiperidrose, profissionais da saúde utilizam a Toxina Botulínica Tipo A que, ao inibir a ação do neurotransmissor acetilcolina sobre as glândulas sudoríparas écrinas, impede a liberação de secreção excessiva por tais células. O tratamento se mostra eficaz por períodos de sete a 12 meses, oportunidade em que o comando para retomar as atividades secretoras das glândulas sudoríparas são reativadas e, então, nova aplicação da toxina se faz necessária. Por praticamente não haver reações adversas e apresentar em torno de 95% de eficácia, a injeção intradérmica de Toxina Botulínica Tipo A para o tratamento da Hiperidrose é a técnica, atualmente, mais utilizada para controlar a afecção.

PALAVRAS-CHAVE: Hiperidrose, sudorese, toxina botulínica.

ABSTRACT

Hyperhidrosis, defined as sweating that goes beyond the need for thermoregulation, is a benign condition, but it can bring dislike to its wearers, causing them physical and emotional disorders. Mostly, it affects armpits, palms of the hands and soles of the feet. In order to produce comfort for the patient with hyperhidrosis, health professionals use Botulinum Toxin Type A, which, by inhibiting the action of the neurotransmitter acetylcholine on the eccrine sweat glands, prevents the release of excessive secretion by such cells. The treatment proves effective for periods of seven to 12 months, at which time the command to resume the secretory activities of the sweat glands is reactivated and then re-application of the toxin becomes necessary. Because there are practically no adverse reactions and present around 95% efficacy, the intradermal injection of Botulinum Toxin Type A for the treatment of Hyperhidrosis is the technique currently used to control the condition.

KEYWORDS: Hyperhidrosis, sweating, botulinum toxin.

1. INTRODUÇÃO

As Neurotoxinas Botulínicas (NTB) são substâncias

produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* e são consideradas as toxinas mais potentes conhecidas. Sua alta toxicidade, aliada a mecanismos de ação extremamente específicos, lhes confere características únicas de alta periculosidade, por um lado, associada à altíssima utilidade nas ciências médicas, por outro.^{1,4} Historicamente, os Estados Unidos da América foram os primeiros a produzirem a Toxina Botulínica do Tipo A (BoNT/A) durante a II Guerra Mundial. Já o desenvolvimento das NBT como medicamentos iniciou-se em 1981 com a descrição da injeção de BoNT/A nos músculos dos olhos para o tratamento do estrabismo. No ano de 1989, após exaustivos testes laboratoriais e clínicos, o Food and Drug Administration (FDA) aprova o uso terapêutico de BOTOX[®], Allergan Inc.; Irvine, Califórnia, USA; para o tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Nos idos anos 2000, o FDA aprova BOTOX[®] Cosmetic para linhas faciais hiperclínicas.^{1,5}

Apesar da grande maioria das indicações para a aplicação terapêutica da BoNT/A estar voltada para os distúrbios do movimento, o seu uso tem sido rapidamente expandido, baseado na ação farmacológica estabelecida, incluindo uma imensa variedade de distúrbios oftalmológicos, gastrointestinais, urológicos, ortopédicos, dermatológicos, secretórios, dolorosos e cosméticos.¹

Segundo DIAS na última década, a introdução da toxina botulínica tipo A no tratamento da hiperidrose tem se mostrado bastante eficaz, conforme será demonstrado no presente trabalho, o objetivo de estudar a eficácia do tratamento da hiperidrose axilar, palmar e plantar através da aplicação da Toxina Botulínica, enfatizando o papel do biomédico na aplicação, a partir de revisão de literatura.²

2. MATERIAL E MÉTODOS

Paciente A presente pesquisa objetiva tão somente a uma revisão de literatura de caráter descritivo e qualitativo. Não tem o intuito de quantificar dados, nem apresentar amostras ou resultados laboratoriais.

Para a revisão, construção da fundamentação teórica e

corpo do trabalho foram considerados artigos na língua portuguesa e inglesa, sobre o uso da toxina botulínica tipo A para o tratamento de hiperidrose, especificando seu método de aplicação, quando é indicado e os benefícios para a vida do paciente, publicados nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (*Scientific Electronic Library online*) e em revistas científicas.

3. DESENVOLVIMENTO

Conceito de Toxina Botulínica tipo A

As toxinas botulínicas são produzidas pela bactéria anaeróbia esporulada *Clostridium botulinum*.³

Os estafilococos gram-positivos tipo *Clostridium botulinum* crescem em alimentos conservados em condições de anaerobiose (enlatados, empacotados a vácuo etc., imprópriamente esterilizados) e podem causar intoxicação. Tais microorganismos são responsáveis pela produção de umas das toxinas mais poderosas atualmente conhecidas, capaz de inibir a liberação de acetilcolina por exocitose, através de membrana pre-juncional. Esta substância produzida por tais bactérias é causadora do botulismo, um tipo potencialmente fatal de envenenamento alimentar.^{1,4}

A toxina é absorvida no trato gastrointestinal, atingindo os nervos motores através da circulação sanguínea e nas sinapses e junções neuromusculares, causando diplopia, disfagia, paralisia respiratória e outras paralisias motoras.³

A bactéria *Clostridium botulinum* possui oito sorotipos, sendo eles, A, B, Ca, CB, D, E, F e G que são capazes de produzir sete neurotoxinas distintas no que diz respeito à sítio receptor nos neurônios, no mecanismo de ação celular, na potência de ação e duração do efeito. As toxinas botulínicas consistem em complexos proteicos com subdivisão neurotóxica, com aproximadamente 150 kDa e uma ou mais proteínas não tóxicas correspondentes à 70% da massa molecular total. Estas últimas proteínas possuem a função de proteger a molécula da toxina, garantindo o seu potencial de ação. Entre as toxinas citadas, o Tipo A é a mais potente e de efeito mais duradouro, sendo, por isso, comercializada para fins terapêuticos.⁴

Apresentação da Toxina Botulínica tipo A no mercado

A Toxina botulínica é comercializada na forma de pó, incolor, estéril, liofilizada e livre de partículas. Existem no mercado quatro marcas da Toxina Botulínica tipo A, o BOTOX produzido pelo laboratório Allergan; o DYS-PORT produzido pela Ipsen Ltda, o PROSIGNE produzido na China pelo laboratório Lanzhou Institute of Biological Products, o BOTULIFT pela Medytox I e o XE-OMIN fabricado pela Merz Pharmaceuticals.^{5,12}

Apresentam-se em frascos contendo 50U; 100U;

200U; 300U ou 500 U que são diluídas em Cloreto de Sódio 0,9% antes da injeção intramuscular.⁶

Conceito de Hiperidrose

A hiperidrose é caracterizada por um suor excessivo e sem controle decorrente de uma hiperatividade simpática. Trata-se de uma afecção benigna, com incidência relatada entre 0,6% a 1% da população mundial. Pode ser de origem primária – sem causa conhecida – ou secundária. A hiperatividade das glândulas sudoríparas écrinas leva à transpiração excessiva, principalmente nas regiões plantar, axilar e palmar.²

A etiologia da hiperidrose primária é desconhecida. A hiperidrose primária é considerada uma manifestação psicossomática, sendo também chamada de hiperidrose emocional. É um distúrbio crônico acompanhado de sofrimento subjetivo em um mundo no qual a sudorese abundante é rotulada como não estética, causando aflição em situações sociais e tornando-se perigosa e incapacitante em determinadas profissões. Tem incidência relatada em cerca de 1% da população, sendo mais comum em adolescentes e jovens adultos. Existe associação familiar em 13 a 57% dos casos.⁷

No que diz respeito à hiperidrose secundária, está relacionada a uma doença de base, como por exemplo, doenças cardiovasculares e respiratórias, obesidade, infecções crônicas, distúrbios psiquiátricos, estado febril, neoplasias, uso abusivo de drogas, síndromes endócrinas e metabólicas e ainda causa fisiológica, como por exemplo alterações emocionais e menopausa.⁸

A hiperidrose focal geralmente é localizada e simétrica, e acomete com maior frequência axilas, mãos, pés e face. As glândulas écrinas estão distribuídas por todo o corpo, com maior concentração nas regiões palmoplantares e na testa, e são inervadas por fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático. A fisiopatologia da hiperidrose focal é pouco compreendida. A causa mais provável da hiperidrose focal é a hiperexcitabilidade ou superatividade neurogênica dos circuitos reflexos envolvendo glândulas écrinas normais. Essa hiperexcitabilidade pode ser provocada por disfunção complexa das vias simpática e parassimpática dos sistemas autonômicos. Além disso, muitos pacientes apresentam resposta exagerada a estímulos físicos, emocionais e a aumentos da temperatura.⁹

Quando os sintomas da hiperidrose são graves, ocorre gotejamento espontâneo na região afetada, deixando a pele macerada. A sudorese intensa pode levar à presença de odor fétido, causado pela decomposição do suor e de restos celulares de bactérias e fungos, fenômeno denominado bromidrose.⁸

A hiperidrose é uma situação desconfortável, constrangedora, acarretando prejuízos sociais, profissionais e psíquicos aos seus portadores.²

Diagnóstico da Hiperidrose

Considerando a história e os sinais clínicos da produção excessiva de suor, os quais normalmente têm início na adolescência, o diagnóstico é essencialmente clínico.⁸

Em conjunto com o diagnóstico clínico, é realizado o teste de Minor, ou teste de iodo-amido, capaz de determinar a intensidade da hiperidrose e os locais mais afetados. A primeira etapa é a aplicação de solução de Lugol (iodo-iodeto de potássio) com *swab*. A segunda etapa consiste no polvilhamento da região com amido de milho. Após 3-5 minutos, a pele produtora de suor muda de cor, já que os íons iodo dissolvidos se depositam nas moléculas de amido.¹⁰

Tratamento da Hiperidrose primária

Segundo Reis, Guerra e Ferreira basicamente há duas maneiras de tratar a hiperidrose primária: o tratamento conservador e o tratamento cirúrgico.⁸

Estão incluídos no grupo dos tratamentos conservadores os sais de alumínio, o cloreto e o cloridrato são os tratamentos tópicos mais comuns para hiperidrose axilar. Usados em concentrações variáveis, mas geralmente não ultrapassando 20%, esses sais formam um complexo com mucopolissacarídeos e geram um precipitado que presumivelmente bloqueia os ductos epidérmicos ou promove atrofia e vacuolização das células glandulares. Utilizam-se ainda anticolinérgicos orais, como atropina e glicopirrolato, porém é limitado pela presença frequente de efeitos colaterais, como ressecamento oral e ocular, constipação e dificuldade para urinar. Há ainda a Iontoforese que pode causar bloqueio temporário do ducto do suor no estrato córneo, o que reduz temporariamente a sudorese, porém para que haja solução duradoura, a aplicação deve ser contínua e repetitiva.⁹

No segundo grupo, inclui-se a aplicação de injeção de Toxina Botulínica que age bloqueando a liberação da neurotransmissora acetilcolina, ou seja, a transmissão sináptica, produzindo desnervação química eficaz da glândula e cessação temporária da sudorese excessiva. Importante esclarecer que dentre as terapias conservadoras, a injeção de Toxina Botulínica Tipo A é o método que apresenta maior eficácia na paralisação do suor excessivo, por apresentar maior tempo de duração de seu efeito no organismo humano e, se comparado às demais técnicas, possui menor quantidade de efeitos colaterais.⁸

Mecanismo de atuação da Toxina Botulínica tipo A no tratamento da Hiperidrose

Considerando que no quadro de hiperidrose as glândulas sudoríparas écrinas estão hipertrofiadas e hipersecretoras, especialistas têm utilizado a toxina botulínica para conseguir o bloqueio da transmissão sináptica sobre as glândulas, interrompendo os sintomas da hiperidrose. A ação bloqueadora da toxina botulínica, provavelmente,

causa atrofia e involução dessas glândulas.²

Como mecanismo de atuação, a toxina botulínica tipo A se aglutina nas terminações nervosas das fibras simpáticas pós-ganglionares que innervam as glândulas sudoríparas. Ela então é internalizada via endocitose e depois liberada no citoplasma axonal. Ao seccionar a proteína de membrana celular SNAP-25, necessária para liberação da acetilcolina, a toxina impede a liberação desse neurotransmissor. As glândulas passam, portanto, a não receber o estímulo para a secreção, diminuindo, consideravelmente, a secreção sudorípara.²

Mecanismo de atuação da Toxina Botulínica Tipo A para inibição da Hiperidrose²:

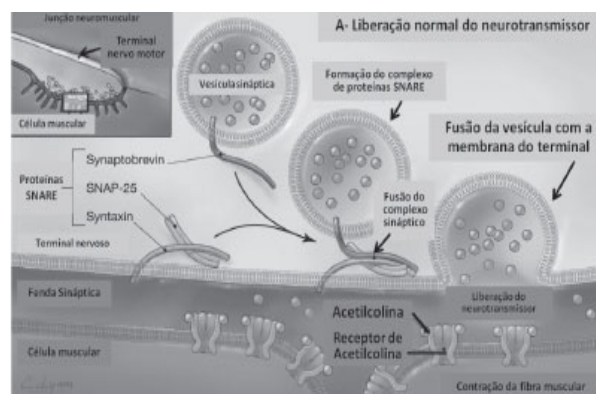


Figura 1: Sinapse nervosa regular em que há liberação de neurotransmissor acetilcolina nas terminações nervosas das fibras simpáticas pós-ganglionares que innervam as glândulas sudoríparas, determinando a sudorese. **Fonte:** Liberação normal do neurotransmissor, Sposito 2009.

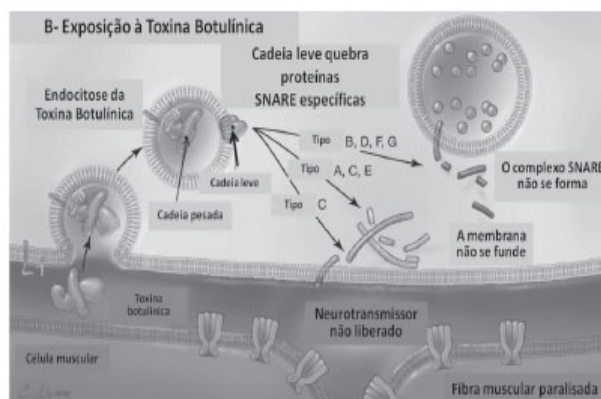


Figura 2: Mecanismo de ação da Toxina Botulínica Tipo A na sinapse nervosa que, por endocitose, secciona a proteína de membrana celular SNAP-25, responsável pela secreção de acetilcolina, impedindo então o derramamento do neurotransmissor, inibindo, assim, a atividade da glândula sudorípara. **Fonte:** Exposição à toxina botulínica, Sposito 2009.

A eficácia das injeções de toxina botulínica na hiperidrose axilar varia de dois a 24 meses. Lecouflet e colaboradores relataram que a duração do efeito das injeções aumenta com a repetição do tratamento, permitindo aos pacientes reduzir a frequência das injeções com o passar do

tempo. Isso pode ser explicado pela ação da toxina botulínica que, ao bloquear a sinapse no neurônio motor, causa degeneração do axônio terminal, que cresce novamente tornando o efeito da toxina botulínica transitório; devido à repetição das injeções de toxina, porém, a regeneração do axônio terminal se torna mais lenta, permitindo efeito mais duradouro.¹¹

Custo do tratamento

Toxina botulínica é comercializada em frascos de 50 U; 100 U; 200 U; 300 U ou 500 U, o custo varia de acordo com a quantidade de Unidades que serão necessárias para o tratamento da área. Como exemplo, cita-se a aplicação da marca Dysport para hiperidrose primária axilar. Recomenda-se a utilização inicial de 100U por axila, dividindo a aplicação intradérmica em 10 pontos, devendo cada ponto receber 10U da toxina.⁶

A hiperidrose facial pode ser tratada de forma segura e eficaz com toxina botulínica, mas para evitar efeitos nos músculos da face, as injeções devem ser de quantidade muito pequena (0,3U) a cada um ou 2cm. Na hiperidrose palmar, o resultado da aplicação de 100U de toxina em cada palma dura cerca de seis meses, melhorando incrivelmente a qualidade de vida dos pacientes. Injeções nas palmas das mãos podem levar a fraqueza transitória dos pequenos músculos das mãos por difusão da toxina. O tratamento para hiperidrose plantar também se mostrou eficaz, e 100U em cada planta foram eficazes durante três meses.¹¹

Então, considerando o preço médio de R\$ 800,00 (oitocentos reais) da marca Dysport, 300 U no mercado, somado ao custo da aplicação médio de R\$ 800,00 (oitocentos reais) será dispendido R\$ 1.600,00 (mil e seiscentos reais), para controle da hiperidrose axilar por aproximadamente três a 12 meses*¹¹.

Procedimento pode ser realizado por biomédico

A manipulação de Toxina Botulínica Tipo A por Biomédicos estetas é autorizada pelo artigo 5º da Resolução 241 do Conselho Federal de Biomedicina, datada de 09 de julho de 2014:

Art. 5º - O biomédico que possuir habilitação em Biomedicina Estética poderá realizar a prescrição de substâncias e outros produtos para fins estéticos incluindo substâncias biológicas (toxina botulínica tipo A), substâncias utilizadas na intradermoterapia (incluindo substâncias eutróficas, venotróficas e lipolíticas), substâncias classificadas como correlatos de uso injetável conforme ANVISA, preenchantes dérmicos, subcutâneos e supraparietais (excetuando-se o Polimetilmetacrilato/PMMA), fitoterápicos, nutrientes (vitaminas, minerais, aminoácidos, bioflavonóides, enzimas e lactobacilos), seguindo normatizações da ANVISA.¹²

*Preço praticado pela clínica DERMAClean, Ipatinga/MG, em Junho de 2016¹

*Preço praticado pela clínica DERMAClean, Ipatinga/MG, em Junho de 2016¹

4. CONCLUSÃO

Como visto, a hiperidrose é afecção benigna que causa transtornos emocionais aos seus portadores.

Como forma de minimizar as restrições e constrangimentos do indivíduo que possui sudorese excessiva, os profissionais da saúde, incluindo neste grupo, os biomédicos estão aptos à realizar o tratamento da doença por meio de injeções intradérmicas de Toxina Botulínica Tipo A que atuará em sinapses nervosas, impedindo que o comando para transpirar atinja a glândula sudorípara ecrina.

O tratamento se mostra eficaz por períodos de sete a 12 meses e, por praticamente não haver reações adversas e apresentar em torno de 95% de eficácia, a aplicação de Toxina Botulínica Tipo A para o tratamento da Hiperidrose é a técnica, atualmente, mais utilizada para controlar a afecção.

REFERÊNCIAS

- [01] Sposito MMM, Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. Rev. Acta Fisiátrica. Instituto de Medicina Física e Reabilitação. Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina, USP, Mar. 2009; 25-37.
- [02] Dias L, Marçal L, Rodrigues M, Alves TCA, Pondé M, Eficácia da Toxina Botulínica no Tratamento da Hiperidrose – Rev. de Neurociências. 2001; 9(3):93-96. Disponível em: <http://www.hsp.epm.br/dneuro/neurociencias/Neurociencias%2009-3.pdf#page=5>
- [03] Maturana CS, Camargo EA, – Usos Terapêuticos da Toxina Botulínica Tipo A- RBM Rev. Brasileira de Medicina, Grupo Editorial Moreira JR, Out. 2001.
- [04] Thanongsaksrikul J, Chaicumpa W. Botulinum Neurotoxins and Botulism: A Novel Therapeutic Approach. Toxinas. 2011; 3(5):469-488
doi: 10.3390/toxins3050469.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202833/>
- [05] Sposito MMM. Toxina Botulínica Tipo A: Propriedades farmacológicas e Uso Clínico. Acta Fisiátrica. Sup.1, 2004. Disponível em: http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=273
- [06] Dyspo T. Toxina Botulínica A [bula de medicamento]. ANVISA. São Paulo: Ipsen; 2008.
- [07] Campos JRM, Kauffman P, Werebe EC, Filho LOA, Kuzniek S, Wolosker N, *et al.* Questionário de qualidade de vida em pacientes com hiperidrose primária. J Bras Pneumol. 2003; 29(4):178-181.

- [08] Reis GMD, Guerra ACS, Ferreira JPA, Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. Rev. Bras. Cir. Plást., Dez 2011, vol.26, no.4, p.582-590
- [09] Branco TA, Gliolatto S, Gerin Leite O, Barcellos Duque Estrada Medeiros V, Laser subdérmico no tratamento da hiperidrose axilar. Surgical & Cosmetic Dermatology. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265523678013>
- [10] Kane M, Sattler G - Guia Ilustrado para Infiltrações Estéticas com Toxina Botulínica. Ed. DiLivros 2016.
- [11] Roberto Antonio C, Antonio J R, Arroyo Tridico L, Aida Fernandes T É, Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista. Surgical & Cosmetic Dermatology 2014; 6668-676.
- [12] Brasil. Conselho Federal de Biomedicina. Resolução 241 de 09 de julho de 2014