

UTILIZAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A PARA FINS TERAPÊUTICOS

USE OF TYPE A BOTULINAL TOXIN FOR THERAPEUTIC PURPOSES

GRACE KELLY ALVES SILVA CORREA¹, IVILLY ESTER AMARAL PEREIRA¹, JENNIFER DE SOUZA COSTA¹, JESSICA LORRAINE¹, NATALIA MAFRA DIAS¹, RUANY ISABELA EMILIANO SILVA¹, SUELEM FERREIRA SILVA MACHADO¹, JULIANA FIGUEIREDO^{2*}

1. Acadêmico de graduação do curso Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Professora orientadora, Disciplina Biomedicina Estética do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga.

* Rua Salerno, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil, CEP 35160-241 jlfigno@hotmail.com

Recebido em 04/02/2019. Aceito para publicação em 01/03/2019

RESUMO

Descoberta no século XVIII pelo físico Justinus Kerner, a toxina botulínica na época considerada um veneno, causou um surto de mortes devido à ingestão de alimentos contaminados pela toxina, anos depois, um novo surto aconteceu em uma aldeia belga, foi então que, Emile Van Ermengem isolou o patógeno *Clostridium botulinum*, responsável por produzir a toxina causadora do botulismo. A bactéria é capaz de produzir 7 sorotipos da toxina botulínica, classificadas de A a G, sendo a tipo A mais potente e capaz de ser utilizada para fins terapêuticos após purificação. Os primeiros estudos da toxina para fins terapêuticos aconteceram pelo médico Alan Scott, na década de 80, quando foi testado em pacientes portadores de estrabismo. De forma geral a toxina age nas terminações nervosas bloqueando os canais de cálcio, inibindo a liberação de acetilcolina paralisando o músculo. A ação da toxina tem duração média de aproximadamente 6 meses, sendo o pico de maior ação até o terceiro e quarto mês, e gradativamente a função é restabelecida. A toxina botulínica tipo A é também utilizada como método terapêutico na enxaqueca crônica e hiperidrose, sendo uma opção terapêutica alternativa ao método cirúrgico em determinadas patologias.

PALAVRAS-CHAVE: Toxina botulínica, sorotipos, tratamento.

ABSTRACT

Discovered in the eighteenth century by physicist Justinus Kerner, the botulinum toxin at the time considered a poison, caused an outbreak of deaths due to the ingestion of food contaminated by the toxin, years later, a new outbreak happened in a Belgian village, that was then, Emile Van Ermengem isolated the pathogen *Clostridium botulinum*, responsible for producing the toxin that causes botulism. The bacterium is capable of producing 7 botulinum toxin serotypes, classified as A to G, being type A more potent and capable of being used for therapeutic purposes after purification. The first studies of the toxin for therapeutic purposes happened by the doctor Alan Scott, in the 80's, when it was tested in patients with strabismus. In general, the toxin acts on the nerve endings blocking the calcium channels, inhibiting the release of acetylcholine by paralyzing the muscle. The action of the toxin has an average duration of approximately 6 months, with the peak being the highest action until the third and fourth months, and gradually the

function is restored. Botulinum toxin type A is also used as a therapeutic method in chronic migraine and hyperhidrosis, being a therapeutic alternative to the surgical method in certain pathologies.

KEYWORDS: Botulinum toxin, serotype, treatment.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, a Toxina Botulínica (TxB) foi assumindo diversas aplicações, que evoluíram e trouxeram novas possibilidades à Medicina. Conhecida há séculos como um veneno mortal, a TxB, hoje, é utilizada em um grande número de especialidades médicas, sendo uma droga altamente potente, introduzindo um princípio terapêutico completamente diferente¹.

A TxB é produzida a partir da fermentação da bactéria *Clostridium botulinum*, microrganismo que foi isolado pela primeira vez no fim do século XVIII. Essa toxina foi a primeira toxina microbiana utilizada para tratamento de doenças².

A bactéria é capaz de produzir sete sorotipos da toxina classificadas de A, a G, sendo os estudos, comercialização e aplicações terapêuticas da toxina voltadas para a utilização do tipo A, por conta do seu crescimento na cultura e cristalização em uma forma estável, permitindo a purificação de forma eficaz, garantindo assim a utilização de forma segura².

A TxB tipo A é formada por um peptídeo simples de 150 Kilo Daltons (kD), que ao ser aplicado, vai ser clivado em 2 cadeias, sendo uma cadeia pesada de 100kD e uma leve de 50kD, que agirá nas terminações nervosas das células pré-sinápticas e impedirá a liberação da acetilcolina, devido ao bloqueio de cálcio, causando a paralisia do músculo^{3,1}.

A ação da TxB tipo A inicia com 3 a 5 dias após aplicação com duração aproximadamente 6 meses, e gradativamente a ação começa a diminuir após o terceiro mês, sendo que em algumas patologias o tempo de ação pode variar⁴.

Hoje, a TxB tipo A é muito utilizada no tratamento de estrabismo, enxaqueca e hiperidrose, sendo o

médico responsável por indicar o intervalo de tempo que as aplicações devem ser realizadas, uma vez que a ação de paralisação do músculo na região tratada pela toxina é temporária?

Com base no apresentado, o presente estudo tem por objetivo explicar a utilização da toxina botulínica tipo A para fins terapêuticos, descrever seu mecanismo de ação, e apontar as principais doenças em que a toxina pode ser utilizada para tratamento.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma ampla pesquisa publicados em periódicos indexados nas bases Scielo, LILACS, Pubmed, e instruções normativas do Ministério da Saúde brasileiro. Ainda foram selecionados artigos publicados em língua portuguesa e inglesa, com as palavras chaves *toxina botulínica*, *Clostridium botulinum*, e tratamento, publicados desde o primeiro relato até os dias atuais para caracterizar a utilização da toxina para fins terapêuticos.

Foi então, realizada uma leitura analítica do material que se enquadrou nos critérios pré-estabelecidos, onde as informações relevantes foram selecionadas, sintetizadas e organizadas de forma a elucidar o tema proposto.

Toxina botulínica

Os primeiros estudos sobre a TxB surgiram por volta do século XVIII, pelo físico Justinus Kerner, quando ocorreu um incidente alimentar que ocasionou várias mortes, devido ao consumo de alimentos contaminados pela toxina, até então, considerada um veneno. Mais tarde, em 1895, Emile Van Ermengem, descobriu o patógeno "*Clostridium botulinum*", depois de um novo surto de botulismo em uma pequena aldeia belga^{4,2}.

A TxB é encontrada na natureza a partir da fermentação da bactéria *Clostridium botulinum*, um microrganismo anaeróbio, gram-positivo, capaz de produzir essa toxina, que é considerada uma das mais potentes toxinas bacterianas descritas, e responsável por causar uma doença conhecida como botulismo, que paralisa principalmente os músculos da face e sistema nervoso (SN)⁴.

A bactéria é capaz de produzir sete sorotipos da toxina, classificados de A a G, dos quais os sorotipos A e B podem utilizados para fins médicos, sendo a tipo A, a mais potente; é um peptídeo de 1296 aminoácidos, constituído por uma cadeia pesada de 100 kDa unida por pontes dissulfeto a uma cadeia leve de 50 kDa⁵.

A TxB foi a primeira proteína microbiana a ser utilizada por meio de injeção para o tratamento de doenças humanas, por Alan B. Scott e Edward J. Schantz, no início da década de 1970, quando o sorotipo do tipo A começou a ser testado na medicina para corrigir o estrabismo¹.

Mecanismo de ação

A TxB é um complexo protéico derivado do *Clostridium botulinum*. É uma neurotoxina com 150kD e proteínas acessórias não tóxicas associadas que estabilizam e protegem o componente, resultando em um peso molecular final que varia de 300.000 a 900.000 kD⁴.

Esse peptídeo simples de 150 kD é composto por uma cadeia protéica leve e uma pesada, que se mantém unidas por ponte dissulfeto, e a toxina torna-se ativa no momento em que ocorre uma clivagem desse peptídeo simples^{4,2}.

A cadeia pesada da TxB associa-se aos receptores extracelulares encontrados nos neurônios colinérgicos, e realiza a internalização da toxina na parte interna das células pré-sinápticas, e auxilia na entrada da cadeia leve para o citoplasma da célula (figura 1), enquanto a cadeia leve, impede a liberação dos neurotransmissores dependentes do cálcio, a partir da função proteolítica do zinco presente na cadeia, que quebra as ligações peptídicas da proteína SNARE, o que impede de liberar os neurotransmissores, como acetilcolina, causando a paralisia do músculo³.

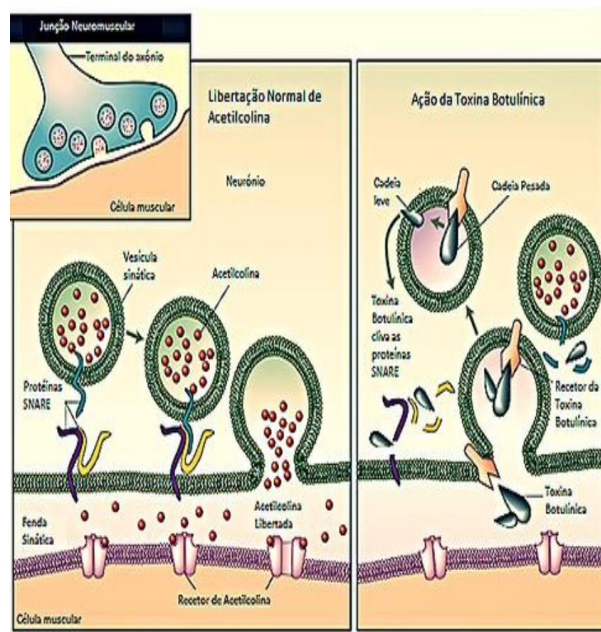


Figura 1. Mecanismo de Ação da TxB tipo A. Fonte: Dias, 2017.

Por ter alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, a TxB provoca bloqueio na liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, porém, não causa alteração na condução neural, síntese e armazenamento de acetilcolina⁶.

As TxB dos tipos A e B são obtidos laboratorialmente, para comercialização, A tipo A é a mais estudada, por conta de sua manutenção, toxigenicidade, facilidades na cultura e cristalização em uma forma estável, a substância é diluída em solução salina, associadas à albumina humana, passa por processo de filtração e são liofilizadas, e depois liberadas para serem utilizadas⁶.

O método de purificação da substância é indispensável, nesse processo ocorre a retirada de todo resíduo potencialmente contaminante, com objetivo de evitar reações adversas³.

A composição e o peso molecular da estrutura das moléculas dependem do sorotipo da espécie de *Clostridium botulinum*, o que provoca uma variação nos métodos de purificação e análise da toxina⁴.

Duração da ação da TxB

Após a aplicação da toxina, o efeito permanece de forma temporária, na maioria dos casos, por aproximadamente seis meses, tendo um tempo de ação mais intensa de três a quatro meses, após esse período gradativamente a ação começa a diminuir. A toxina começa a agir 2 a 5 dias depois da aplicação⁴.

É importante ressaltar que o tempo de efeito pode variar de acordo com o sorotipo da toxina e com o tipo de tratamento, normalmente a TxB tipo A, que é a mais utilizada, tem a duração de até seis meses².

A função se restabelece devido à reinervação das fibras musculares esqueléticas e regeneração das proteínas do complexo SNARE, fazendo que ocorra liberação de acetilcolina e o músculo volte a contrair⁷.

Utilização da TxB para fins terapêuticos

Estrabismo

O estrabismo é conhecido como qualquer desvio do globo ocular, que ocasiona uma desfocalização em relação ao ponto de fixação, devido a hiperatividade de um ou mais músculos que controlam a posição dos olhos¹, hoje, embora se saiba o que é, ainda não existe uma definição padronizada para o estrabismo, devido a complexidade da alteração⁸.

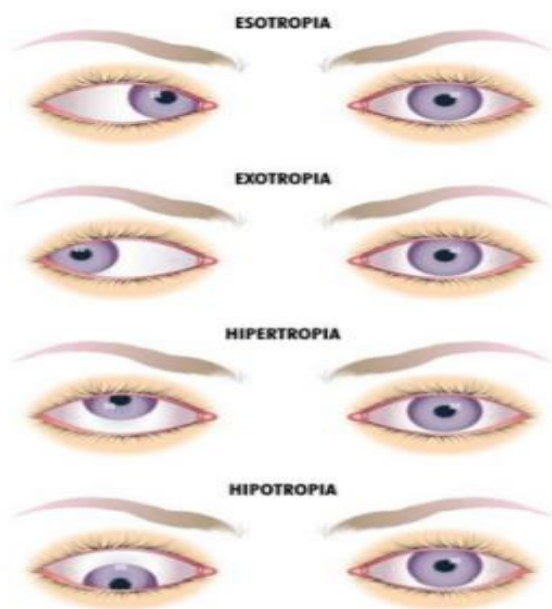


Figura 2. Criança com estrabismo. Fonte: Marques, 2014.

O estrabismo é classificado de acordo com o ângulo do desvio em relação ao que se está olhando, e pode ser classificado como: esotropia (para dentro); exotropia

(para fora); hipertropia (para cima) e hipotropia (para baixo). Pode acontecer em qualquer faixa etária, e quando afeta indivíduos nas idades iniciais, pode acarretar prejuízo de desenvolvimento da visão (figura 2), já nos adultos, normalmente é uma manifestação secundária a alguma alteração já existente, como doença vascular, neurológica, entre outras^{9,8}.

O diagnóstico deve ser realizado de forma precoce, permitindo assim um tratamento eficaz, e este deve ser determinado apenas por um oftalmologista. Uma das formas de tratamento existente para o estrabismo é a toxina botulínica tipo A¹⁰.

Os primeiros testes com a TxB tipo A para tratamento de estrabismo, teve início em 1978, pelo médico oftalmologista Alan Scott, e no ano de 1989 foi aprovado seu uso como método de tratamento, sendo considerada a melhor droga para causar paralisação do músculo extraocular, provendo assim o alinhamento do globo ocular, passando a ser um método alternativo ao cirúrgico^{2,1}.

A ação da TxB tipo A vai proceder na terminação nervosa muscular, onde o transporte de cálcio será bloqueado, e uma vez que não tem cálcio, a acetilcolina não é liberada na porção pré-sináptica, de modo que o músculo não consegue contrair, permitindo o alinhamento dos eixos visuais durante a o período de ação da droga^{4,11}.

A TxB possui uma ação gradativa e tem duração de aproximadamente 6 meses. Por agir na terminação nervosa, quando a ação da TxB se encerra, ocorre regeneração das fibras e o músculo ocular pode voltar a contrair, e o alinhamento regredir, por conta disso, torna-se necessária a reavaliação após aplicação¹⁰.

Enxaqueca

A enxaqueca se manifesta de forma recorrente como um tipo de dor de cabeça intensa, muitas vezes acompanhada de vômito e náusea, devido à dor. A crise ocorre normalmente a cada 45 dias e a duração varia entre 24 a 48 horas. Acomete homens e mulheres, sendo mais comum nas faixas etárias de 18-29 anos e 40-49 anos, com maior incidência nas mulheres^{12,13}.

A enxaqueca em sua forma crônica é caracterizada por episódios de cefaléias que acontece em 15 ou mais dias no mês, por três meses ou mais, com sintomas de enxaqueca por pelo menos 8 dias desse período. É considerada grave, por ser altamente incapacitante, acarretando um impacto significativo na qualidade de vida do indivíduo¹³.

A fisiopatologia da enxaqueca ainda é pauta de muita discussão no âmbito médico, contudo, a sensibilização central e periférica parece ter um papel importante no desenvolvimento. Sabe-se que a enxaqueca inicia quando as células nervosas excitadas, respondem a uma alteração normalmente externa, enviando impulsos para os vasos sanguíneos, causando sua constrição, seguida de uma dilatação, com liberação de prostaglandinas, serotonina e outras substâncias inflamatórias que causam a dor^{14,13}.

Os principais fatores de risco envolvidos na enxaqueca são: idade, gênero, condição socioeconômica desfavorável, predisposição genética, uso de determinados medicamentos, entre outros¹³.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de enxaqueca, principalmente a crônica, medidas de prevenção e tratamento são fundamentais, para tentar amenizar, e até mesmo evitar que ocorra uma nova crise. Uma das opções para o tratamento aprovada pela FDA, desde 2010, é o uso da TxB tipo A, para enxaqueca crônica¹⁴.

Após aplicação, a TxB tipo A vai agir na sensibilização periférica, inibindo a liberação de substância P pelos nervos sensitivos, de glutamato e outros neurotransmissores e neuropeptídeos, responsáveis por causar excitação das células nervosas e desencadear processos inflamatórios, reduzindo indiretamente a sensibilização central, levando a diminuição da dor^{14,13}.

Os músculos de aplicação da toxina para tratamento são: prócero, corrugador, frontal, temporal, occipital, trapézio e cervical postero-superior¹⁵.

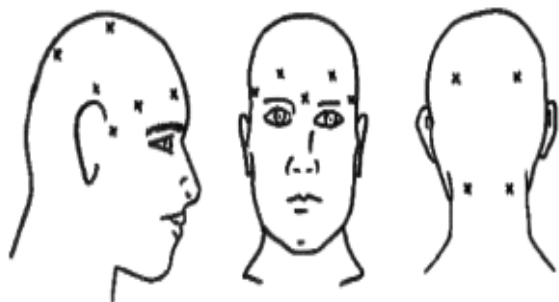


Figura 3. Distribuição dos pontos de aplicação da TxB tipo A no tratamento para enxaqueca. **Fonte:** Menezes, 2007.

Segundo a literatura, a aplicação da toxina como medida preventiva de enxaqueca apresenta grande eficácia, o uso em pacientes com enxaqueca crônica gerou uma diminuição e em alguns casos a eliminação durante o efeito da toxina, ocasionando melhoria na qualidade de vida. A ação da toxina no tratamento da enxaqueca é de aproximadamente três meses¹³.

Hiperidrose

A sudorese é essencial para o equilíbrio da temperatura corporal, a hiperidrose é caracterizada pelo excesso da sudorese, que pode ser classificada como hiperidrose primária e secundária, ocasionada por alterações idiopáticas, podendo ser manifestar de forma crônica, devido à hiperatividade do SN autônomo simpática, que leva a hipersecreção das glândulas sudoríparas¹⁶.

A classificação da hiperidrose primária consiste em causas fisiológica, endócrina e metabólica, uso abusivo de drogas e neoplasias, já a hiperidrose secundária está associada a doenças cardiovasculares e respiratórias, obesidade, infecção crônica, distúrbios psiquiátricos e estado febril. A forma de manifestação da hiperidrose causa constrangimento, incômodo e alterações psicológicas, por ser notável a presença de odor¹⁷.

O excesso da sudorese pode acometer várias regiões, como pode se manifestar em somente uma, quando ocorre em mais de uma região é chamado hiperidrose associada. As regiões de manifestações da hiperidrose são principalmente a axila, palmas e plantas dos pés, locais onde estão localizadas as glândulas écrinas, principal glândula sudorípara do corpo. Acometem homens e mulheres, e pode ocorrer em todas as faixas etárias, principalmente na adolescência, cerca de 30% a 50% dos casos relatam histórico familiar e o diagnóstico é exclusivamente clínico¹⁷.

O tratamento mais usado é a utilização de antitranspirantes, mas pode não ser suficiente em determinados casos de hiperidrose, o método cirúrgico causa a remoção das glândulas sudoríparas de forma definitiva. Um novo método no qual engloba a aplicação de TxB tipo A, está sendo muito utilizado por ser de extrema eficiência, a TxB tipo A bloqueia temporariamente a liberação do neurotransmissor acetilcolina, ao impedindo que seja liberado na fenda sináptica, e com isso as glândulas sudoríparas passa a não receber estímulo para a secreção. É considerado um método fácil e pode ser aplicado com anestesia tópica ou local, possui um efeito terapêutico temporário de até 7 meses de duração¹⁸.

Para o procedimento é usado uma seringa com agulha bem fina, onde são aplicadas pequenas doses da toxina próximo a glândula sudorípara (figura3), as aplicações são feitas com a distância de 1,5 cm a fim de que todas as glândulas sejam alcançadas¹⁶.



Figura 4. Pontos 1 cm a 2 cm, na região axilar, para injeções intradérmicas de toxina botulínica tipo A. **Fonte:** Reis, 2011

A aplicação da TxB tipo A não cura a hiperidrose, por ter ação temporária, e são necessárias novas aplicações em intervalos de tempo determinado pelo profissional, para evitar a volta dos sintomas¹⁷.

3. CONCLUSÃO

Conhecida como um veneno foi assim que a TxB foi descrita pela primeira vez. Mas, estudos sobre a TxB mostrou que o “veneno” ao ser selecionado e modificado laboratorialmente é um importante

medicamento para tratar algumas doenças que envolvem o sistema nervoso central.

A TxB tipo A, é a mais estudada e utilizada para fins terapêuticos desempenhando alta eficácia e é bem tolerada pelos pacientes, a técnica por ser simples e rápida, apresenta vantagens em relação a outros métodos terapêuticos para determinadas patologias, sendo considerada um grande avanço na medicina, como no tratamento de estrabismo, enxaqueca e hiperidrose, sendo que em determinadas situações é um método alternativo ao cirúrgico.

A TxB age na fenda sináptica impedindo a liberação do neurotransmissor da acetilcolina, causando uma paralisia temporária dos músculos da região tratada, tendo duração aproximada de até seis meses.

REFERÊNCIAS

- [1] Marques JRS. A Toxina Botulínica: O seu uso clínico, 2014. Biblioteca Digital [Online] [Citado em: 20 out. 2018]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4851/1/PPG_2_4363.pdf>
- [2] Silva JFN. A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. [Dissertação]. [Internet]. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2011. [Acesso em: 20 out. 2018]. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/57190/2/Joana%20Filipa%20Nogueira%20da%20Silva%20%20pdf.pdf>> Acesso em: 20 out. 2018.
- [3] Posito MM de M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação [Internet]. 2009. [Acesso em: 15 out. 2018]. Revista Acta Fisiátrica, São Paulo, v. 16, n.01, p 25 – 37. Disponível em: <http://www.actafisiátrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=119>
- [4] Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. [Internet] [Acesso em: 15 out. 2018] Rev. Bras. Anestesiol. Campinas. 2009; 59(3):366-381. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942009000300013&lng=en&nrm=iso>.
- [5] Zagui RMB, Matayoshi S, Moura FC. Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: revisão sistemática com meta-análise. [Internet]. [Acesso em: 15 out. 2018] Arq. Bras. Oftalmol. São Paulo. 2008; 71(6):894-901. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492008000600027&lng=en&nrm=iso>.
- [6] Dias F de LD. O efeito da toxina botulínica tipo A associada ao ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. Monografia. [Internet]. Faculdade Sudoeste Paulista – Itapetininga-SP, 2017. [Acesso em: 15 de outubro de 2018]. Disponível em: <<http://unifsp.edu.br/itapetininga/wp-content/uploads/2018/09/ADRIANA-FURQUIM-DE-LIMA-DIAS.pdf>>.
- [7] Lacordia MHFA, *et al.* Estudo comparativo da ação da toxina botulínica tipo A e da crotoxina sobre as células satélites da musculatura extrínseca ocular em modelo animal. [Internet] [Acesso em: 21 out. 2018] Rev. bras. oftalmol., Rio de Janeiro. 2009; 68(5):296-303. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802009000500008&lng=en&nrm=iso>.
- [8] Shimauti AT, *et al.*, Estrabismo: detecção em uma amostra populacional e fatores demográficos associados. [Internet] [Acesso em: 20 out. 2018] Arq. Bras. Oftalmol. São Paulo. 2012; 75(2):92-96. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492012000200004&lng=en&nrm=iso>.
- [9] Silva JV, Ferreira BF de A, Pinto HSR. Distúrbios da visão binocular: Estrabismo e Heteroforia, Liga de Oftalmologia. 2012; 31-35.
- [10] Sugano DM, Fernandez CL, Rehder JRC de L. Botulinum toxin for strabismus correction. [Internet] [Acesso em: 20 out. 2018] Rev. Bras. Oftalmol., São Paulo. 2013; 72(5):321-325. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbof/v72n5/08.pdf>>
- [11] Cronemberger MF, Mendonça TS, André B, Harley E do A. Toxina botulínica no tratamento de estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral, Arq. Bras Oftalmol., São Paulo. 69(4):523-529.
- [12] Wannmacher L, Ferreira MBC. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. Biblioteca Virtual Ministério da Saúde[Internet]. Brasília: Temas Seleccionados. 2004; 1(8):1-6. [Acesso em: 21 out. 2018] Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:6Z4ZiRqhPdkJ:https://sigarra.up.pt/fcnaup/pt/pub_geral.show_file%3Fpi_gdoc_id%3D1077526+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>
- [13] TAvares F da C. A toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica, [Dissertação]. [Internet]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto - Porto, 2017. [Acesso em: 21 out. 2018]. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/109143/2/233310.pdf> >
- [14] Gomes MJM. Alodínia na enxaqueca e as suas implicações no tratamento, [Dissertação]. [Internet]. Faculdade De Medicina Da Universidade De Coimbra, 2012. [Acesso em: 22 out. 2018]. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/80109/1/Alod%C3%ADnia%20na%20Enxaqueca%20e%20as%20suas%20Implica%C3%A7%C3%B5es%20no%20Tratamento.pdf>>
- [15] Menezes C, *et al.*, Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: an open-label trial. [Internet]. [Acesso em: 22 out. 2018] Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo. 2007; 65(3^a):596-598. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2007000400009&lng=en&nrm=iso>.
- [16] Reis GMD dos, Guerra ACS, Ferreira JPA. Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. [Internet]. [Acesso em: 21 out. 2018] Rev. Bras. Cir. Plást., São Paulo. 2011; 26(4):582-590. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-51752011000400008&lng=en&nrm=iso>.
- [17] Alves MS, Lubi NC. Hiperidrose, causas e tratamento, [Online] 2010. [Acesso em: 21 out. 2018] Disponível em: <http://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/05/HIPERIDR_OSE-CAUSAS-E-TRATAMENTO.pdf>
- [18] Soares CL. Aplicações não cosméticas da toxina botulínica em dermatologia, [Dissertação]. [Internet]. Faculdade De Medicina Da Universidade De Coimbra, 2015. [Acesso em: 21 out. 2018]. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/30500/1/Carolina%20Soares.pdf>>