

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Liara Ortiz Lockmann

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE HIPERIDROSE
PRIMÁRIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Porto Alegre
2023

Liara Ortiz Lockmann

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE HIPERIDROSE
PRIMÁRIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Biomedicina.

Orientador(a): Prof.^a Dr.^a. Gertrudes Corção

Porto Alegre
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Lockmann, Liara Ortiz
Toxina botulínica tipo A no tratamento de
hiperidrose primária: uma revisão da literatura /
Liara Ortiz Lockmann. -- 2023.
31 f.
Orientadora: Gertrudes Corção.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. toxina botulínica. 2. hiperidrose. 3. suor. 4.
sudorese. I. Corção, Gertrudes, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Liara Ortiz Lockmann

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE HIPERIDROSE
PRIMÁRIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Biomedicina.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Mercedes Passos Geimba - DEMIP/ICBS/UFRGS

Andressa de Freitas Alves - Estácio

Profª. Gertrudes Corção - DEMIP/ICBS/UFRGS (orientadora)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Rosângela e Lauro pelo apoio em toda minha caminhada acadêmica, não medindo esforços para que essa trajetória ocorresse da melhor maneira possível. O suporte deles me permitiu chegar ao fim dessa graduação, portanto, essa conquista também é deles.

Ao meu irmão Lauro e minha cunhada Daiani por sempre depositarem sua confiança em mim.

A minha sobrinha Laura. Que transborda meu coração de alegria e é uma das razões pelas quais eu tento ser uma pessoa melhor todos os dias.

Ao meu amor e melhor amigo Layonel, que diariamente me incentiva a não desistir dos meus sonhos, além de ser meu amparo quando as coisas ficam difíceis, deixando tudo mais simples.

A orientadora Gertrudes Corção, pela compreensão, assistência e confiança na realização deste trabalho.

Aos meus familiares, pela paciência e entendimento com as minhas faltas quando estava focada nos estudos.

A biomédica Gabriella Marchesin pela imensurável assistência e apoio, acreditando no meu potencial e me auxiliando para tornar os meus objetivos possíveis. Além, de todas minhas colegas na clínica com seus incentivos diários.

A todos que fizeram parte desta caminhada, meu muito obrigada!

RESUMO

A hiperidrose primária é uma condição de hipersudorese que afeta principalmente as regiões das axilas, mãos, pés e face. Devido a uma superestimulação no centro termorregulador do hipotálamo, ocorre a liberação do neurotransmissor acetilcolina na junção neuroglandular, estimulando as glândulas sudoríparas écrinas a secretar o suor. Apesar de possuir uma condição genética associada, seu diagnóstico é baseado principalmente nos sintomas, como suor bilateral, interferência nas atividades diárias e ausência de suor noturno. Essa é uma condição que afeta a qualidade de vida das pessoas acometidas, principalmente em questões sociais e profissionais. Existem tratamentos temporários e definitivos, todavia, esse último apresenta grandes chances de causar hiperidrose compensatória. Neste sentido, uma das opções terapêuticas é o uso da toxina botulínica tipo A, que age impedindo a liberação de acetilcolina nas fibras nervosas colinérgicas, inibindo a sudorese da região tratada, apresentando resultados bastante satisfatórios, não desencadeando a compensação. O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, que possui como objetivo analisar o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento de hiperidrose primária, identificar os fatores que influenciam nesta condição e avaliar a contribuição da técnica para os pacientes que possuem os sintomas mencionados.

Palavras-chave: toxina botulínica; hiperidrose; suor; sudorese; tratamento.

ABSTRACT

Primary hyperhidrosis is a condition of excessive sweating that mainly affects the regions of the armpits, hands, feet, and face. Due to overstimulation in the thermoregulatory center of the hypothalamus, the neurotransmitter acetylcholine is released at the neuroglandular junction, stimulating the eccrine sweat glands to secrete sweat. Although it has a genetic component, the diagnosis is mainly based on symptoms such as bilateral sweating, interference with daily activities, and absence of night sweats. This is a condition that affects the quality of life of affected individuals, especially in social and professional settings. There are temporary and permanent treatments available, but the latter carries a high risk of causing compensatory hyperhidrosis. In this regard, one therapeutic option is the use of botulinum toxin type A, which works by inhibiting the release of acetylcholine in cholinergic nerve fibers, thus inhibiting sweat production in the treated area and presenting satisfactory results without triggering compensation. This study is a narrative literature review that aims to analyze the use of botulinum toxin type A in the treatment of primary hyperhidrosis, identify the factors that influence this condition, and evaluate the technique's contribution to patients with the mentioned symptoms.

Keywords: botulinum toxin; hyperhidrosis; sweat; sweating; treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Teste de Minor.....	17
Figura 2 – Molécula das neurotoxinas botulínicas.....	22
Figura 3 – Teste de Minor após aplicação de toxina botulínica tipo A.....	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - <i>Hyperhidrosis Disease Severity Scale</i> (HDSS).....	19
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO COMPREENSIVA.....	10
1.1 OBJETIVOS.....	11
1.1.1 Objetivo geral.....	11
1.1.2 Objetivos específicos.....	11
2 ARTIGO CIENTÍFICO.....	12
3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	
REFERÊNCIAS	
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA INTERNATIONAL JOURNAL OF	
DERMATOLOGY.....	31

1 INTRODUÇÃO COMPREENSIVA

O suor é um mecanismo de termorregulação natural do organismo humano. Mudanças de temperatura, prática de atividade física e alterações emocionais tendem a provocar uma maior transpiração através de uma associação que envolve o centro termorregulador do hipotálamo, as fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático e as glândulas sudoríparas presentes em diversas regiões do corpo¹.

Chamamos de hiperidrose quando há uma produção excessiva de suor, ultrapassando o limite necessário para a termorregulação fisiológica do organismo. A hiperidrose pode ser dividida em primária (HP) e secundária (HS), sendo a primária associada a hiperatividade do sistema nervoso autônomo simpático, levando ao aumento na secreção de suor das glândulas sudoríparas écrinas de determinadas regiões anatômicas. A hiperidrose secundária está relacionada com alguma condição como temperatura do ambiente aumentada, prática intensa de atividade física, ou com alguma patologia, como obesidade, menopausa, tuberculose, apneia obstrutiva do sono, uso substâncias lícitas e ilícitas, distúrbios endocrinológicos e condições que afetam o sistema nervoso central².

A hiperidrose primária representa a forma mais comum desta condição, possui característica idiopática e sua causa ainda não foi bem elucidada na literatura. As principais áreas afetadas pela condição são: axilas, mãos, pés e a face. A HP afeta cerca de 3% da população mundial, com igual prevalência em ambos os sexos. Os sintomas auxiliam no diagnóstico, representado pelo suor excessivo por pelo menos 6 meses, ocorrência igual nos dois lados do corpo, interferência nas atividades diárias e redução do suor durante a noite, além do histórico familiar de hiperidrose^{1,3}.

O teste de Minor é utilizado para avaliar a localização da hiperidrose, através da aplicação de uma solução de iodo a 3,5% em álcool, sendo polvilhada uma fina camada de farinha de amido por cima. Assim, as áreas afetadas pela hipersudorese reagem com o iodo e a farinha de amido formando uma coloração violácea, indicativo de hiperidrose naquela região⁴.

Há diversas opções de tratamento para a HP. Uso de medicações orais para inibir a produção de suor, uso de antitranspirantes, iontoforese (corrente elétrica), toxina botulínica tipo A (TXB-A) e simpatectomia. A simpatectomia é um procedimento cirúrgico que tem por objetivo interromper as fibras nervosas simpáticas responsáveis por conduzir o estímulo às glândulas sudoríparas de determinada região do corpo. No entanto, um efeito adverso

temido pelos pacientes submetidos a esse tratamento é a reação compensatória em outra região anatômica, que não acontece na utilização de toxina botulínica A⁵.

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, gram-positiva, esporulada e anaeróbia. Existem 8 sorotipos distintos da toxina botulínica (A, B, C α , C β , D, E, F e G), sendo o sorotipo A o mais utilizado na medicina desde a década de 1980, principalmente nas áreas da oftalmologia, neurologia e dermatologia. A ação da TXB-A se dá pela ligação com o receptor localizado na membrana pré-sináptica, bloqueando a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos esqueléticos e autônomos. Por consequência do seu mecanismo de ação, a TXB-A quando administrada em uma determinada região, promove o relaxamento muscular, impedindo a contração do músculo alvo. Já no caso da hiperidrose, a toxina inibe a liberação do neurotransmissor acetilcolina responsável pelo controle das glândulas écrinas da região.^{6,7}

Diante disso, o uso da toxina botulínica A (TXB-A) para tratamento da hiperidrose se coloca em evidência, visto que neste procedimento não há chance de hiperidrose compensatória. A TXB-A quando aplicada em plano intradérmico quimiodenerva temporariamente as glândulas sudoríparas écrinas envolvidas na sudorese excessiva, assim mantendo estabilizado o quadro de hiperidrose. A aplicação é segura, minimamente invasiva, com baixo desconforto e sem grandes efeitos adversos, no entanto, como desvantagem está o seu alto custo e sua duração relativamente baixa (5-8 meses)^{6,7}.

O suor excessivo não é uma condição grave, no entanto, costuma ser bastante incômodo para as pessoas que possuem hiperidrose. São comuns situações de constrangimentos no convívio social, redução do bem-estar físico e emocional, modificando hábitos comuns e assim afetando a qualidade de vida desses pacientes⁸.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Este estudo tem por objetivo fazer uma revisão da literatura científica sobre o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento de hiperidrose primária.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Realizar um levantamento bibliográfico em diferentes bases de dados sobre o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento de hiperidrose primária.
- b) Identificar os fatores que influenciam na hiperidrose primária e os efeitos pela mesma.
- c) Avaliar quais as alterações benéficas podem ser observadas em pessoas com diagnóstico de hiperidrose primária que fazem uso de toxina botulínica tipo A.
- d) Avaliar se existem alterações maléficas em pessoas com diagnóstico de hiperidrose primária que fazem uso de toxina botulínica tipo A.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE HIPERIDROSE PRIMÁRIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Liara Ortiz Lockmann [1], Gertrudes Corção [1]

[1] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

RESUMO

A hiperidrose primária é caracterizada por uma condição de hipersudorese que afeta principalmente as regiões anatômicas das axilas, mãos, pés e face. É causada por uma superestimulação no centro termorregulador do hipotálamo, ocorrendo a liberação exacerbada do neurotransmissor acetilcolina na junção neuroglandular. Essa é uma condição que afeta a qualidade de vida das pessoas acometidas, principalmente em questões psicológicas, sociais e profissionais. Existem tratamentos temporários e definitivos, todavia, esse último apresenta grandes chances de causar hiperidrose compensatória. Neste sentido, uma das opções terapêuticas que está sendo bastante utilizada é o uso da toxina botulínica tipo A, que age impedindo a liberação de acetilcolina nas fibras nervosas colinérgicas, não desencadeando

reação compensatória. Esta revisão narrativa da literatura visa analisar o uso da toxina botulínica tipo A no tratamento de hiperidrose primária para identificar os fatores que influenciam nesta condição e avaliar a contribuição das diferentes técnicas utilizadas para o tratamentos dos pacientes que apresentam os sintomas mencionados.

Palavras-chave: toxina botulínica; hiperidrose; suor; sudorese; tratamento.

INTRODUÇÃO

A hiperidrose primária é caracterizada pela hiperatividade do sistema nervoso simpático, que desencadeia o aumento da secreção de suor pelas glândulas sudoríparas écrinas. Possui sua manifestação com a produção excessiva de suor, independentemente de estar em um ambiente quente, ocorrendo geralmente de forma bilateral, com início dos sintomas na infância ou adolescência⁹.

As regiões das axilas, palmas das mãos e plantas dos pés são as mais comprometidas. Essa condição pode afetar a qualidade de vida, interferindo em atividades diárias, influenciando no psicológico e também nos âmbitos social e profissional. Para o diagnóstico é utilizado o histórico clínico e, principalmente, o teste de Minor, para determinar as regiões anatômicas hypersudoréticas. Com o objetivo de compreender a interferência na rotina de pacientes com hiperidrose, foram desenvolvidos questionários e escalas para serem utilizados nos estudos e acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo³.

Inicialmente é realizado o tratamento clínico, com antitranspirantes com até 20% de cloridrato de alumínio e medicamentos orais. Tratamentos cirúrgicos também podem ser indicados nos casos em que os convencionais não apresentam melhora significativa. No entanto, procedimentos cirúrgicos podem desencadear reações compensatórias. Dessa forma, outro método bastante promissor é o uso da toxina botulínica tipo A^{1,4,10}.

A toxina botulínica A é uma neurotoxina, produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*. Possui seu mecanismo de ação por promover o bloqueio temporário da liberação do neurotransmissor acetilcolina nos neurônios colinérgicos responsáveis pela inervação das glândulas sudoríparas écrinas. Através de injeções intradérmicas é possível alcançar resultados satisfatórios na redução da sudorese, diminuindo os sintomas até 9 meses após a aplicação. O tratamento tem sido bastante indicado atualmente por apresentar-se como uma opção terapêutica eficaz e segura com poucos efeitos adversos, geralmente relacionados com a aplicação, visto que por se tratar de um procedimento injetável pode ocorrer dor local e hematoma^{6,11}.

O objetivo desta revisão narrativa da literatura é compreender inicialmente a fisiopatologia da doença, descrevendo os tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos, com o foco em demonstrar as técnicas de uso da toxina botulínica tipo A para o tratamento da hiperidrose, discutindo os resultados dos estudos realizados para compreender seus benefícios e possíveis efeitos adversos para os pacientes¹².

MÉTODOS

Trata-se de um trabalho de revisão narrativa da literatura, relacionado ao tema abordado, toxina botulínica tipo A no tratamento de hiperidrose primária, com principal propósito de sintetizar e analisar os estudos científicos disponíveis nas bases de dados literárias públicas, sem estabelecer uma metodologia detalhada e replicável a nível de reprodução de dados.

Os critérios de inclusão dos artigos científicos nas bases de dados foram a partir de palavras-chave, delimitação de tempo de publicação e idioma de origem. Os artigos selecionados foram encontrados nas bases de dados Pubmed/Medline, SciELO e Google Acadêmico. Foram utilizados artigos com no máximo 15 anos de publicação, nos idiomas português e inglês sob a pesquisa de palavras-chave: Toxina botulínica, hiperidrose, suor, sudorese, tratamento.

Após a seleção dos artigos relacionados com o tema de interesse, foram realizadas a leitura dos artigos na íntegra para avaliar seu nível de relevância com o assunto abordado, e após realizada a coleta dos dados pertinentes para a escrita do estudo de revisão em questão.

GLÂNDULAS SUDORÍPARAS

O corpo humano é composto por milhares de glândulas, sendo que 4 milhões são glândulas sudoríparas. As glândulas sudoríparas possuem propriedades secretoras e são responsáveis pela termorregulação do organismo através da produção e liberação do suor, sendo subdivididas em apócrinas e écrinas, esta última representando cerca de 75% das glândulas sudoríparas. As glândulas écrinas estão espalhadas por diversas regiões do corpo, como palmar, axilar, plantar e craniofacial. Já as glândulas apócrinas possuem uma localização mais restrita, estando presente em região pilosas, principalmente nas axilas e na região urogenital⁴.

As glândulas écrinas iniciam sua função no nascimento, histologicamente possuem sua porção secretora na derme, e seus ductos excretores se direcionam para a epiderme, ocorrendo o resfriamento do corpo pela evaporação do suor, sendo um líquido incolor, constituído por cloreto de sódio, uréia, lactato, amônia, além de proteínas e aminoácidos¹³.

O sistema nervoso central, através do hipotálamo, é o responsável pela termorregulação que envia sinais por meio de fibras colinérgicas para o sistema nervoso simpático, para que ocorra a secreção de neurotransmissores como a acetilcolina, para controlar as glândulas sudoríparas écrinas. Em pessoas afetadas pela hiperidrose primária, mesmo em condições de repouso, quando passam por estímulos emocionais como situações de nervosismo ou medo, ocorre uma hiperativação do sistema nervoso simpático, maior liberação de acetilcolina e conseqüentemente, a hipersudorese¹⁴.

HIPERIDROSE

O suor é um mecanismo importante na termorregulação do corpo humano, através da evaporação ocorre o efeito do resfriamento do corpo, principalmente em situações de mudança de temperatura no ambiente e esforços físicos intensos. Nos portadores de hiperidrose, a transpiração ocorre de forma aumentada, não sendo compatível com a

verdadeira necessidade do organismo. A hiperidrose pode ser dividida em hiperidrose primária (HP) e secundária (HS), associa-se à primária a hipersecreção das glândulas sudoríparas écrinas, devido a hiperatividade dos estímulos colinérgicos do sistema nervoso autônomo, tendo característica idiopática, simétrica, sendo as regiões axilares, palmares e plantares as mais atingidas¹⁴.

A hiperidrose secundária na maior parte dos casos possui início após os 25 anos de idade, não possui histórico familiar associado e, na grande maioria dos casos, os portadores também sofrem com a sudorese noturna. A HS é caracterizada pelo suor generalizado, de ocorrência no corpo inteiro. É necessário que exista alguma condição associada, como o aumento da temperatura do ambiente ou devido alguma patologia como diabetes mellitus, hipotireoidismo, obesidade, infecções virais e bacterianas, doenças cardiovasculares, respiratórias e neurológicas. Medicamentos também podem ser os responsáveis, entre eles antibióticos, antivirais, antidepressivos, antipiréticos, assim como o uso de álcool e substâncias ilícitas¹⁵.

HIPERIDROSE PRIMÁRIA

Estudos indicam que não há uma diferença histológica nas glândulas sudoríparas de portadores e não portadores de hiperidrose. A produção de suor aumentada não se deve ao aumento do tamanho das glândulas, nem a sua quantidade na região anatômica. No momento que acontece o estímulo, por ansiedade, medo, ou outro tipo de emoção, o fator que desencadeia o suor excessivo é a hiperestimulação simpática no hipotálamo, devido a liberação de acetilcolina na junção neuroglandular. Esse fato acontece devido a via motora simpática, constituída por três neurônios, o primeiro comunica o centro do hipotálamo, o segundo a medula espinhal, e o terceiro neurônio (pós-ganglionar) permite a distribuição e consequentemente o estímulo de acetilcolina nas glândulas sudoríparas écrinas⁴.

Pelo fato dos portadores de HP não possuírem nenhuma condição patológica de base como a HS, acredita-se que haja uma possível base genética, visto que existe uma alta taxa de histórico familiar envolvido, de 35 a 55%. Entre as mais diversas hipóteses da herança genética, a mais discutida é que aconteça por fatores multigênicos, pela transmissão autossômica dominante e penetrância incompleta nos cromossomos 2q e 14q, explicando

assim os diferentes padrões, como regiões anatômicas e gravidade entre pessoas da mesma família^{10,15}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico inicial de hiperidrose primária se dá por sintomatologia clínica. É importante que seja descartada a possibilidade de hiperidrose secundária, excluindo a sudorese generalizada provocada por condições patológicas. Entre os principais sintomas que auxiliam na caracterização da hiperidrose, o mais comum é a ocorrência nas regiões da mãos, plantas dos pés e axilas, de forma bilateral simétrica, com início antes dos 25 anos, geralmente associado com o começo da puberdade, com episódios a pelo menos seis meses e uma frequência mínima de uma vez na semana. O histórico familiar e a não ocorrência durante o sono também são usados para o seu diagnóstico, mostrando que a HP realmente não possui relação com a termorregulação pela temperatura do ambiente⁴.

Entre as apresentações clínicas, homens e mulheres não possuem diferenças nas taxas de ocorrência de hiperidrose. Porém, os dados indicam que as mulheres procuram mais por ajuda profissional, pois se sentem mais incomodadas com as dificuldades causadas pela hiperidrose no seu dia a dia. A distribuição das regiões mais afetadas se dá pelas proporções: 51% axilar, 30% plantar, 24% palmar e 10% na região da face, sendo geralmente essa última o local onde possui maior prevalência nos homens do que as mulheres¹⁵.

Para chegar ao diagnóstico correto de hiperidrose, após identificação da sintomatologia clínica, é realizado o teste de Minor, também chamado de iodo-amido, para que seja detectado as regiões anatômicas afetadas, facilitando assim a aplicação da toxina botulínica A. Neste teste é aplicado uma solução de iodo a 3,5% e, após seca, é polvilhado farinha de amido. A mudança de coloração para um tom violeta é indicativa de resultado positivo e torna-se perceptível a delimitação da área de hipersudorese (figura 1)¹.

Figura 1 - Teste de Minor pré tratamento



Figura 1: Teste de Minor com resultado positivo para hiperidrose na região axilar direita. Fonte: REIS, GUERRA e FERREIRA (2011).

O teste gravimétrico também pode ser usado para o diagnóstico de hiperidrose. É realizada a pesagem do papel filtro em um ambiente de clima controlado e em seguida colocado na região de interesse do paciente por um tempo determinado que pode variar de 60 segundos a 5 minutos. Após isso, o papel filtro é novamente pesado, sendo realizado o cálculo da diferença entre o peso anterior e o peso após o teste, definindo a quantidade de sudorese do paciente e a confirmação de hiperidrose quando o resultado for acima de 50 mg/min⁶.

QUALIDADE DE VIDA

Cerca de 3% da população mundial sofre com o diagnóstico de hiperidrose primária e, por mais que essa doença não seja uma condição grave de saúde, afeta diretamente a qualidade de vida das pessoas. Práticas cotidianas simples podem gerar situações de constrangimento no convívio social, como apertar a mão de outra pessoa, estudar, segurar papéis e o aparecimento frequente de manchas embaixo dos braços. Este quadro pode gerar redução do bem-estar físico e emocional do paciente, resultando em doenças como ansiedade e depressão^{15,16,17}.

Quando há um suor excessivo, principalmente na região das axilas, ocorre maior tendência de odor fétido, definido como bromidrose. O gotejamento constante faz com que a área se encontre continuamente úmida, assim proporcionando um ambiente propício para o

surgimento de infecções fúngicas e bacterianas. Portanto, podemos afirmar que a hiperidrose primária não afeta somente as questões psicossociais do indivíduo, mas também as questões físicas¹⁸.

Com o objetivo de avaliar e classificar o grau de impacto da HP foram criados alguns questionários de qualidade de vida, respondidos pelos próprios pacientes, para melhorar o conhecimento sobre a interferência da condição em suas atividades diárias, e acompanhar a eficácia dos tratamentos utilizados. Entre eles o Dermatology Life Quality Index (DLQ), Keller Questionnaire (Keller) e Campos Questionnaire (Campos). Atualmente a escala mais utilizada para identificar a gravidade da hiperidrose é a Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS), sua pontuação varia de 1 a 4, representando de forma gradativa a interferência da doença nas atividades diárias (quadro 1)^{4,19,20,21}.

Quadro 1 - Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

Grau	Perguntas
1	O meu suor nunca é percebido e nunca interfere nas minhas atividades diárias.
2	O meu suor é tolerável, mas algumas vezes interfere em minhas atividades diárias.
3	O meu suor é pouco tolerável e frequentemente interfere em minhas atividades diárias.
4	O meu suor é intolerável e sempre interfere em minhas atividades diárias.

Quadro 1: Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS). Fonte: SOLISH, Nowell et al. (2007).

TRATAMENTO

Devido às adversidades que as pessoas com HP enfrentam, são encontrados na literatura técnicas terapêuticas para reduzir os efeitos indesejados da hipersudorese. Podem ser adotados tanto procedimentos minimamente invasivos, como cirúrgicos, e a escolha depende basicamente da conduta profissional e do histórico clínico do paciente⁶.

O tratamento de primeira linha para hiperidrose axilar é a utilização de antitranspirantes à base de alumínio 20%. A solução é aplicada durante a noite, e deve ser retirada pela manhã, com a função de realizar o bloqueio das glândulas sudoríparas écrinas, tendo como vantagem o baixo custo e a fácil aplicação, no entanto, como efeito indesejado pode causar irritação na pele⁴.

Medicamentos orais, como oxibutinina também são utilizados em casos leves, indicado o uso diário de 5 a 15 mg/dia, porém os efeitos adversos causados, como boca seca, palpitações, visão turva, dor de cabeça podem acabar fazendo com que os pacientes não consigam levar essa terapia adiante¹⁰.

A técnica de iontoforese também pode ser utilizada como primeira ou segunda linha, apesar de não possuir seu mecanismo de ação completamente elucidado, é feito a aplicação de uma corrente elétrica, através de uma substância ionizada faz o bloqueio do ducto responsável por transportar o suor para a camada superficial da pele. Essa técnica possui uma duração de 15 a 30 dias, tendo como vantagem a realização em domicílio, porém o fato de precisar ser realizada mais frequentemente pode ser um ponto negativo na escolha dessa terapia²².

Entre os tratamentos cirúrgicos, estão a excisão do tecido glandular, que tem por objetivo a retirada das glândulas sudoríparas écrinas da derme, podendo, ou não ser realizada a retirada de todo subcutâneo junto. Este procedimento torna-se bastante radical, pois pode causar alguns efeitos adversos, como cicatrizes e retração do tecido, podendo ocasionar problemas na mobilidade daquela região. A lipoaspiração axilar subdérmica é outro procedimento que causa o rompimento do tecido que inerva as glândulas sudoríparas, não sendo um tratamento com muita eficácia, visto que as algumas glândulas presentes na derme ainda podem manter suas funções normalmente¹.

Outro método cirúrgico é a simpatectomia torácica videoassistida, sendo um tratamento específico e definitivo para hiperidrose axilar e palmar. Deve ser utilizado apenas quando as terapias não cirúrgicas já não apresentam resultados satisfatórios. O procedimento provoca a transecção da cadeia simpática dorsal superior dos gânglios T2, T3 e T4, causando a interrupção do suor naquela região. Pode surgir como efeito adverso a hiperidrose compensatória em cerca de 20 a 50% dos casos onde, apesar da diminuição na área de origem, outros locais como abdômen, costas e pernas podem apresentar um aumento na sudorese. Estudos indicam que a reação compensatória ocorra por um reflexo de um mecanismo entre o hipotálamo, os termorreceptores do corpo e as glândulas sudorípara. Mesmo diante disso, a porcentagem de satisfação com o procedimento é em torno de 92%^{4,23}.

Já a simpatectomia lombar retroperitoneoscópica (videoassistida) é utilizada para tratamentos de hiperidrose plantar, neste caso é realizada a retirada dos nervos da cadeia simpática das vértebras lombares, na posição L3-L4. A taxa de satisfação está em torno de 98%, apesar de também possuir chance de agravamentos como distensão abdominal, neuralgia, e limitações do movimento²⁴.

Um dos métodos de tratamento bastante discutido atualmente são as aplicações intradérmicas de toxina botulínica tipo A. Seu uso consegue tratar as regiões anatômicas, como axilas, palmas das mãos, plantas dos pés e frontal (testa). As aplicações promovem o bloqueio temporário da liberação de acetilcolina nos neurônios colinérgicos que fazem a inervação das glândulas sudoríparas écrinas. Apesar do seu custo elevado e o certo desconforto que pode ser sentido durante as injeções, esta técnica possui duração maior do que os outros procedimentos não cirúrgicos, com uma média de 7 meses¹.

TOXINA BOTULÍNICA

No século XVII, especificamente no reino de Württemberg - Europa, houve muitos casos de surtos fatais de botulismo. O botulismo é uma doença causada pelos esporos da bactéria *Clostridium botulinum* e, devido às precárias medidas sanitárias da época, muitos alimentos eram contaminados com esses esporos, que ao serem ingeridos desencadeiam a produção da toxina no intestino grosso dos hospedeiros²⁵.

A bactéria *Clostridium botulinum* é um bacilo gram positivo que produz 8 sorotipos de neurotoxinas botulínicas (A, B, C α , C β , D, E, F e G), encontradas no solo, frutas, legumes, verduras, fezes, e também no trato gastrointestinal de bovinos, aves e equinos¹⁸. Seus esporos são altamente resistentes a estresses físicos e químicos²⁶.

O médico alemão Dr. Justinus Kerner, em 1922, observou que as intoxicações afetam o sistema neurológico, causando espasmos intestinais, vômitos, ptose e midríase, sugerindo o uso terapêutico da toxina para reduzir a atividade do sistema nervoso simpático. Em 1977, o Dr. Alan B Scott realizou aplicações de TXB-A nos músculos extraoculares de primatas para tratamento de estrabismo, anos depois se obteve sucesso no tratamento em humanos, surgindo o produto Oculinum®, conhecido atualmente como Botox®. Em 1989, a agência americana Food and Drug Administration (FDA) autorizou o uso da toxina botulínica para estrabismo.

A partir disso, novos estudos sobre as possibilidades de aplicações e formulações foram desenvolvidos, como o uso para blefaroespasm, enxaqueca, distonia cervical e hiperidrose²⁷.

Dentre as neurotoxinas, a toxina botulínica tipo A é considerada a mais potente, pois possui a menor dose necessária para alcançar o seu efeito e maior tempo de duração no relaxamento muscular. A neurotoxina tipo B pode ser utilizada quando os pacientes apresentam imunogenicidade contra a tipo A, porém o seu uso é menos indicado pois requer doses mais elevadas²⁸.

A estrutura da toxina botulínica A se dá por duas cadeias peptídicas, ligadas por pontes dissulfeto. O peso total da molécula é de 150 k Dalton, sendo 100 k Dalton a cadeia pesada com o domínio C-terminal que tem por função a de ligação da toxina com o sítio receptor e 50 k Dalton a cadeia leve com o domínio N-terminal com a função de translocação (figura 2)²⁹.

Figura 2 - Molécula das neurotoxinas botulínicas

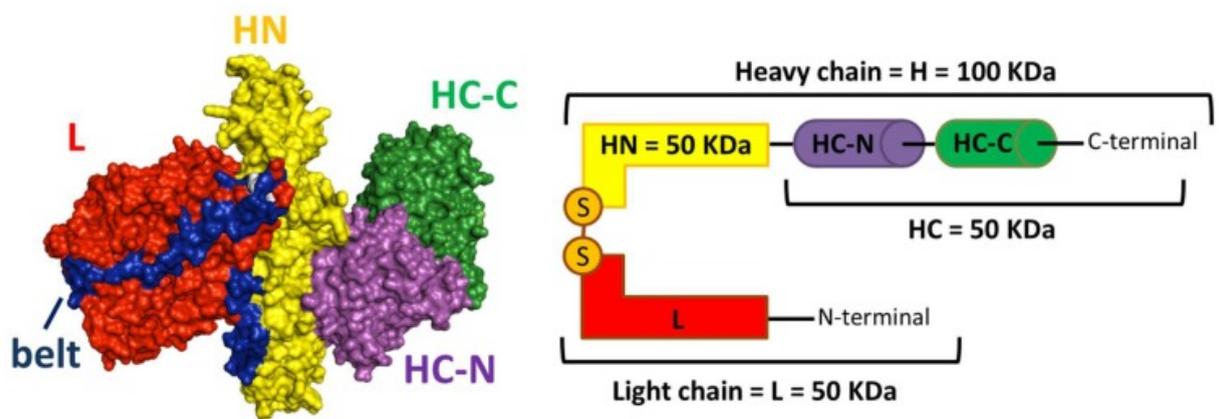


Figura 2: Representação das moléculas de toxina botulínica, com a identificação da cadeia pesada de 100 kDa, nas colorações amarelo, roxo e verde, e a cadeia leve de 50 kDa na coloração vermelha. Fonte: TEHRAN; PIRAZZINI (2018).

As farmacêuticas que produzem a toxina botulínica A possuem formulações comerciais distintas, no entanto, de forma geral, as neurotoxinas possuem seu início de produção em grandes quantidades pelo cultivo de cepas em laboratório, utilizando meios de cultura anaeróbios. Para a fabricação são realizados processos de purificação e precipitação da neurotoxina produzida, reduzindo a proporção de contaminantes nos produtos³¹.

A toxina botulínica tipo A disponível para comercialização é armazenada a vácuo em formato de pó liofilizado, necessitando que para sua utilização seja feita uma reconstituição com solução salina normal estéril. Essa reconstituição pode variar conforme o objetivo do tratamento e do fabricante da toxina, mas deve ser realizada de maneira correta, conforme bula do medicamento, para que se obtenha o efeito desejado de maneira segura para o paciente^{17,32}.

Atualmente, no Brasil, existem 7 formulações de TXBA que possuem liberação para uso comercial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, são elas: Botox®, Dysport®, Xeomin®, Prosigne®, Botulift®, Botulim® e Nabota®³³.

MECANISMO DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA A

A ação da toxina inicia logo após sua inserção no tecido alvo, para bloqueio de rugas dinâmicas sua inserção ocorre na musculatura, no caso da hiperidrose a TXB-A é injetada na derme. Há três fases necessárias para que a toxina botulínica comece a agir na região de interesse, tanto na musculatura, quanto nas glândulas écrinas. A primeira acontece através da ligação da toxina com os receptores de neurônios colinérgicos dos nervos motores, devido a um domínio presente na cadeia pesada da molécula. Na segunda fase ocorre a internalização, mediado por receptores de endocitose, diretamente nas junções neuroglandulares, onde o complexo toxina-receptor é invaginado por uma vesícula, entrando para o citoplasma do terminal nervoso. Na terceira fase ocorre a inibição da exocitose do neurotransmissor acetilcolina²⁹.

Inicialmente, para que ocorra a liberação do neurotransmissor é necessário a presença da proteína do complexo SNARE (família de proteínas cálcio dependentes mediadoras da fusão de vesículas). Quando a molécula da TXB-A é invaginada, ocorre a clivagem da ligação dissulfeto da toxina e a cadeia leve é liberada, sendo ela a responsável por quebrar a proteína de ancoragem SNAP-25 (proteína que pertence ao complexo SNARE). A SNAP-25 é a proteína especificamente quebrada pela neurotoxina A que, em condições fisiológicas, faz a fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana do terminal nervoso. Desta forma, quando a toxina cliva a proteína, a liberação das vesículas de acetilcolina é impedida, inibindo assim a secreção da glândula sudorípara³⁰.

Ao longo dos meses, após a aplicação da toxina, um novo complexo SNARE é formado devido ao aumento da concentração de cálcio no terminal sináptico. A acoplagem do cálcio com o complexo SNARE é a responsável pela reversão dos efeitos da toxina, fazendo com que glândula sudorípara volte a secretar o suor na região. Dessa forma, é perceptível a segurança no tratamento da hiperidrose primária com esse método, uma vez que bloqueio ocorre apenas no local da liberação de acetilcolina^{29,30}.

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA HIPERIDROSE

A aplicação da toxina botulínica, quando utilizada para o tratamento de hiperidrose primária, é aplicada na derme com uma agulha de calibre 30G/31G/32G acoplada a uma seringa de 0,5ml ou 1ml, em um padrão de grade. Sua injeção deve ser feita idealmente com um ângulo de 45 graus, para que seja depositado na camada correta onde estão localizadas as glândulas sudoríparas⁶.

A quantidade de unidades (U) inseridas e a distância entre os pontos de aplicação dependem do padrão de sudorese individual do paciente e do local a ser aplicado, mas geralmente são realizados 50 pontos (unilaterais) com distâncias de 2cm, com injeção média de 2U por ponto. O teste de Minor deve ser realizado antes de iniciar as aplicações, delimitando exatamente o local hipersudorético, pois nem sempre a área afetada coincide com a região pilosa, como no caso das axilas³⁴.

As injeções da toxina botulínica têm por objetivo a formação de halos anidróticos sobrepostos, para aumentar o potencial da redução de suor no tratamento. Sendo assim, as unidades para cada região podem ser diferentes, sendo geralmente 50U em cada axila, 100U em cada palma da mão e 150U em cada planta dos pés. Além da redução da sudorese em torno de 75% dos casos, os pacientes também relatam uma melhora significativa em suas qualidades de vida, na autoestima e nos âmbitos profissional e social (figura 3)^{6,1}.

Figura 3 - Teste de Minor após aplicação de toxina botulínica tipo A.



Figura 3: Resultado do teste de Minor no oitavo dia após a aplicação TXB-A para hiperidrose primária na região axilar direita. Fonte: REIS, GUERRA e FERREIRA, 2011.

Alguns efeitos adversos podem ser observados com as aplicações de TBX-A e podem contribuir para que os pacientes não queiram realizar o tratamento. Entre os efeitos estão: dor no local das injeções, hematoma, inchaço e parestesia local, visto que as aplicações podem bloquear temporariamente os nervos da região. Apesar de possuir uma duração maior do que outros tratamentos, a necessidade de realizar mais aplicações também pode ser um fator que dificulta a constância do tratamento³⁵.

Certos casos não possuem recomendação para o uso da TXB-A, como gestantes, lactantes, pessoas que realizaram cirurgia nas glândulas sudoríparas, pacientes que possuem alterações na coagulação sanguínea ou distúrbios como miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica e síndrome de Eaton-Lambert⁶.

DISCUSSÃO DA APLICABILIDADE CLÍNICA DA TOXINA BOTULÍNICA A

Atualmente na literatura há diversos estudos relatando o uso da toxina botulínica A no tratamento da hiperidrose primária. Não é possível identificar um padrão entre os estudos, pois existem diversas variabilidades no formato de aplicação, manuseio da TXB-A e marcas associadas.

A variabilidade da aplicação de toxina botulínica A para hiperidrose pode ser evidenciada quando comparados os estudos de Bérard *et al.* (2022) e Budamakuntla *et al.* (2017). Neste caso o primeiro autor utiliza para tratamento de hiperidrose axilar, 150U de TXB-A por axila, distribuindo em 15 pontos de 10U bilaterais, enquanto o segundo autor utilizou 50U de TXBA, também em região axilar, distribuindo 25 pontos de 2U cada. Neste sentido podemos perceber que há muitas variações de aplicabilidade da toxina para este tratamento e isso pode influenciar diretamente em seus resultados^{9,36}.

Outra variabilidade que, até o momento, não possui evidência científica que defina a sua influência no tratamento da hiperidrose é o uso das diferentes marcas aprovadas no mercado. Campanati *et al.* (2022) usou em seu estudo a marca Xeomin® e analisou a durabilidade dos efeitos do tratamento na região da cabeça em 5 pacientes, o que relatou maior duração dos efeitos foi de 36 semanas após o procedimento. Já Tamura *et al.* (2011) usou a marca comercial Botox em 7 pacientes em região plantar, neste caso a maior duração relatada foi de 43 semanas. Porém para analisar a real influência das diferentes marcas são necessários estudos padronizados, que utilizam a mesma região e forma de manuseio e aplicação da toxina^{11,37}.

No estudo de Ando *et al.* (2022) 15 pacientes foram tratados com 50 pontos nas regiões de cabeça e testa, com 2U por ponto, como é empregado geralmente em outros artigos. A avaliação de eficácia foi realizada através das escalas de HDSS e o DLQI, apresentando uma redução por um período de 50 semanas, sendo um período de melhora bastante significativo^{11,37,38}.

Apesar das diferenças entre as marcas e as formas de aplicação, foi observado um padrão de diluição de 5ml de solução salina normal estéril para 100U de toxina botulínica A quando comparado os estudos analisados.

3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A hiperidrose primária é uma condição que pode afetar negativamente a vida de quem a possui, influenciando na autoestima e atrapalhando o convívio social, muitas vezes desencadeando o isolamento. Fatores genéticos estão envolvidos, mas são situações emocionais que podem desencadear a hipersudorese.

Diversos são os meios para identificação das regiões afetadas pela hiperidrose e para o acompanhamento ao longo do tempo. Há vários tratamentos disponíveis para os pacientes, como antitranspirantes, medicamentos, iontoforese, procedimentos cirúrgicos e a toxina botulínica tipo A. Cada método terapêutico possui suas especialidades e efeitos adversos.

A toxina botulínica A possui seu efeito temporário porém, de acordo com os resultados obtidos pela literatura, apresenta resultados bastantes satisfatórios aos pacientes, se mostrando um método com bastante eficiência, pois reduz significativamente as taxas de sudorese, além de não apresentar a sudorese compensatória, relatada nos procedimentos cirúrgicos definitivos.

Apesar dos benefícios que este tratamento possa ocasionar para o paciente, ainda há a falta de estudos padronizados para o uso da TXB-A na terapêutica da hiperidrose primária, dificultando o real entendimento acerca da sua utilização e durabilidade, impedindo a reprodução clínica dos resultados efetivos.

REFERÊNCIAS

1. REIS, Gilberto M. D. D.; GUERRA, Ana C. S.; FERREIRA, João P. A. Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, São Paulo, v. 26, p. 582-590, Dezembro 2011.
2. SANTO, Evelyn D. Tratamento das Hiperidroses com a Toxina Botulínica tipo A. **BWS Journal**, p. 1-12, dezembro 2019.
3. FIGUEIREDO, Ana M. L. C. A. **Hiperidrose primária: abordagem terapêutica atual**. 2015. 58f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao Programa de Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.
4. ROMERO, Flavio Ramalho *et al.* Palmar hyperhidrosis: clinical, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. **Anais Brasileiro de dermatologia**. São Paulo, 91(6), 2015.
5. NICOLINI, Eveline Montessi *et al.* Simpatectomia torácica por videotoracoscopia: revisão da literatura. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**.. 2019, v. 46, n. 2.
6. DOFT, Melissa A.; HARDY, Krista L.; ASCHERMAN, Jeffrey A. Treatment of Hyperhidrosis With Botulinum Toxin. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 32, p. 238-244, 2012. ISSN 2.

7. NETO, Pedro Gonçalves da Silva Guerra, 1969 - **Toxina botulínica tipo A: ações farmacológicas e riscos de uso nos procedimentos estéticos faciais**/Pedro Gonçalves da Silva Guerra Neto. - Recife: Ed. do Autor, 2016
8. NETO, Rafael ; OROSCO. Simone (2015). Hiperidrose primária e qualidade de vida. *Colloquium Vitae*. ISSN: 1984-6436, 6(2), 109–122.
9. BÉRARD Mathilde *et al.* Factors associated with efficacy of botulinum toxin a injections in primary axillary hyperhidrosis: A retrospective study of ninety patients. *Dermatologic therapy*, 35(8), e15620. <https://doi.org/10.1111/dth.15620>.
10. MARTINA, Emanuela *et al.* “**Therapeutic Use of Botulinum Neurotoxins in Dermatology: Systematic Review.**” *Toxins* vol. 13,2 120. 5 Feb. 2021, doi:10.3390/toxins13020120.
11. CAMPANATI, Anna *et al.* (2022). Botulinum Toxin Type A for Treatment of Forehead Hyperhidrosis: Multicenter Clinical Experience and Review from Literature. *Toxins*, 14(6), 372. <https://doi.org/10.3390/toxins14060372>
12. KRISTENSEN, Johannes; NIELSEN, Corina. (2022). Progress and lack of progress in hyperhidrosis research 2015-2020. A concise systematic review. *International journal of dermatology*, 61(2), 148–157. <https://doi.org/10.1111/ijd.15654>.
13. OKTAY, Arda; GÖKSÜGÜR, Nadir; TÜZÜN, Yalçın . Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*, Volume 32, Issue 1, 2014, Pages 3-13, ISSN 0738-081X.
14. STASHAK, Anna Bianca; BREWER, JERRY D. Management of hyperhidrosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:285–299. <https://doi.org/10.2147/CCID.S53119>.
15. NAWROCKI, Shiri; CHA, Jisun Cha, The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Etiology and clinical work-up, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 81, Issue 3, 2019, Pages 657-666, ISSN 0190-9622.
16. MCCONAGHY, John R.; FOSSELMAN, Daniel. Hyperhidrosis: Management Options. *American Family Physician*, Ohio, 1 Junho 2018.
17. MORARD, Maria *et al.* “**Primary hyperhidrosis prevalence and characteristics among medical students in Rio de Janeiro.**” *PloS one* vol. 14,9 e0220664. 13 Sep. 2019, doi:10.1371/journal.pone.0220664.
18. LENEFSKY, Mary; RICE, Zakiya. (2018). Hyperhidrosis and its impact on those living with it. *The American journal of managed care*, 24(23 Suppl), S491–S495.
19. SOLISH, Nowell *et al.* A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg*. 2007;33(8):908-923. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.33192.x.

20. FINLAY AY, KHAN GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. **Clin Exp Dermatol**. 1994;19:210-6.
21. DE CAMPOS, José *et al.* (2003). Quality of life, before and after thoracic sympathectomy: report on 378 operated patients. **The Annals of thoracic surgery**, 76(3), 886–891. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00895-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00895-6).
22. PARISER, David; BALLARD, Angella. Iontophoresis for Palmar and Plantar Hyperhidrosis, **Dermatologic Clinics**, Volume 32, Issue 4, 2014, Pages 491-494, ISSN 0733-8635, ISBN 9780323326070. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.06.009>.
23. CARDOSO, P. O. *et al.* Avaliação de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de hiperidrose palmar quanto à qualidade de vida e ao surgimento de hiperidrose compensatória. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 36, n. Rev. Col. Bras. Cir., 2009 36(1), p. 14–18, jan. 2009.
24. MAFALDO, Rodrigo Cadore et al. Laparoscopic Superselective Transperitoneal Lumbar Sympathectomy for Treating Plantar Hyperhidrosis. Volume 22 Issue 2 Version 1.0 Year 2022 Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal Publisher: **Global Journals**.ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888
25. BACHUR, T.P.R.; VERÍSSIMO, D.M.; SOUZA, M.M.C.; VASCONCELOS, S.M.M.; SOUSA, F.C.F. Toxina Botulínica: de veneno a tratamento. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**. V. 3, n.1, 2009.
26. CERESER, Natacha *et al.* Botulismo de origem alimentar. **Ciência Rural**, v. 38, 2008.
27. CARTEE, Toddy V.; MONHEIT Gary. (2011). An overview of botulinum toxins: past, present, and future. **Clinics in plastic surgery**, 38(3), 409–vi. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2011.03.010>
28. RIBEIRO, Isar *et al.* Uso da Toxina Botulínica Tipo “A” nas Rugas Dinâmicas do Terço Superior da Face. **Revista da Universidade Ibirapuera**, São Paulo, v. 7, n. 7, jan./jun. 2014.
29. SPOSITO, Maria Matilde de Mello. Toxina Botulínica Tipo A: Mecanismo de Ação. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 25-37, mar. 2009.
30. TEHRAN, Domenico Azarnia; PIRAZZINI, Marco. “Novel Botulinum Neurotoxins: Exploring Underneath the Iceberg Tip.” **Toxins** vol. 10,5 190. 10 May. 2018, doi:10.3390/toxins10050190.
31. PICKETT, Andy. (2014). Botulinum Toxin as a Clinical Product: Manufacture and Pharmacology. In: Foster, K. (eds) Clinical Applications of Botulinum Neurotoxin. **Current Topics in Neurotoxicity**, vol 5. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0261-3_2.

32. CHOUDHURY, Supriyo *et al.* “Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development.” **Toxins** vol. 13,1 58. 14 Jan. 2021, doi:10.3390/toxins13010058.
33. ANVISA. **Agência nacional de vigilância sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=2538>. Acessado em: 06 de janeiro de 2023.
34. GLASER, Dee Anna; GALPERIN, Timur A. (2014). Botulinum toxin for hyperhidrosis of areas other than the axillae and palms/soles. **Dermatologic clinics**, 32(4), 517–525. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.06.001>
35. SOARES, Carolina. Lourenço. **Aplicações não cosméticas da toxina botulínica em dermatologia**. 2015. 53f. Dissertação (Mestrado) apresentado ao ciclo de 21 estudos de Mestrado integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.
36. BUDAMAKUNTLA, Leelavathy *et al.* Comparative Study of Efficacy and Safety of Botulinum Toxin a Injections and Subcutaneous Curettage in the Treatment of Axillary Hyperhidrosis. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**. 2017;10(1):33-39. doi:10.4103/JCAS.JCAS_104_16.
37. TAMURA, Bhertha M. *et al.* Toxina botulínica em hiperidrose plantar avaliada através de sistema de imagens digitais. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 23-27, fev. 2011.
38. ANDO, Y *et al.* Clinical utility of botulinum toxin type A local injection therapy for head and forehead hyperhidrosis. **J Dermatol**. 2022;49(7):719-723. doi:10.1111/1346-8138.16368.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY

1. ABOUT *IJD*

Published monthly, the *International Journal of Dermatology (IJD)* is specifically designed to provide dermatologists around the world with a regular, up-to-date source of information on all aspects of the diagnosis and management of skin diseases. Accepted articles regularly cover clinical trials, education, morphology, pharmacology and therapeutics, case reports, and reviews. Additional features include tropical medicine reports, news, correspondence, and proceedings and transactions.

IJD is guided by a distinguished, international editorial board and emphasizes a global approach to continuing medical education for physicians and other providers of health care with a specific interest in problems relating to the skin.

2. MANUSCRIPT CATEGORIES

Review

A major didactic article that clarifies and summarizes the existing knowledge in a particular field. It should not be an exhaustive review of the literature, and references should not exceed 50 in number. Tables, diagrams, and selected figures are often helpful and preferred. The length is left to the judgment of the author, although it generally should not exceed 5000 words. Topics may include updates in clinically relevant basic science and cutaneous biology. A list of 10 multiple choice and/or true and false questions should be listed at the end of the article to provide additional educational challenge to the reader. An abstract is required, though it need not be structured.

3. SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Submissions should be made online at the *IJD* ScholarOne Manuscripts site (formerly known as Manuscript Central). New users should first create an account (do not upload document files at this time). Once a user is logged onto the site, submissions should be made via the Author Center.

Revised manuscripts must be submitted as revisions as directed by the ScholarOne website. Do not resubmit a revision as a new manuscript as this may result in re-review and considerable delay. The revision should be complete and contain all the tables and figures. Do not resubmit the original manuscript with your revision.

Submission of a manuscript will be held to imply that it contains original unpublished work and is not being submitted for publication elsewhere at the same time. The author must supply a full statement to the Editor about all submissions and previous reports that might be regarded as redundant or duplicate publication of the same or very similar work.

By submitting a manuscript to, or reviewing for, this publication, your name, email address, institutional affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at

<https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

4. PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts must be written in English and must comply with these instructions in every detail.

Text should be supplied in a word processed format such as Microsoft Word for Windows. Charts and tables are considered textual and should be supplied in the same format. Figures (illustrations, diagrams, photographs) should be supplied in gif, jpeg, tif or eps format.

All manuscripts must be typed in 12 pt font with lines double spaced and margins of at least 2.5 cm.

Abbreviations must be defined when first used, both in the abstract and in the main text.

Manuscripts must be as succinct as possible. Text must comply with the word and figure limits defined in Section 2. If authors consider that a manuscript should not conform to the limits specified, exceptionally good reasons must be clearly provided in a cover letter accompanying the submission. Repetition of information or data in different sections of the manuscript must be carefully avoided.

Manuscripts should, where appropriate, include:

Title Page

The first page of all manuscripts should contain the following information:

- 1) the title of the paper
- 2) surnames (family names), initials of each author, and their degree (if any)

- 3) name of the institution(s) at which the research was conducted
- 4) name, address, telephone number and email address of corresponding author
- 5) manuscript word count (excluding abstract and references), table and figure count
- 7) any conflict of interest disclosures (see Section 5)
- 8) a running head not exceeding 50 characters

Abstracts

Authors submitting Reports should note that structured abstracts (maximum 250 words) are required. The structured abstract should adopt the format: Background, Methods, Results, Conclusions.

Review articles require abstracts (maximum 250 words) but they need not be structured.

Abstracts should not contain citations.

Text

This should in general, but not necessarily, be divided into sections with the headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Table and figure legends. Figures should be submitted as separate files. The acknowledgements should include a statement of all funding sources that supported the work.

Please submit the full text of the manuscript, including the abstract, references, tables and legends as a single document. The title page may be included as page 1 of the main manuscript document or can be uploaded as a separate file, but must be included.

Tables and Figures

Tables should not be inserted in the appropriate place in the text but should be included at the end of the manuscript, each on a separate page.

Figures (illustrations, diagrams, photographs) should be supplied in gif, jpeg, tif or eps format and submitted as separate electronic files.

Tables and figures should be referred to in text as follows: Fig. 1, Figs. 2–4; Table 1, Tables 2 and 3. The place at which a table or figure is to be inserted in the printed text should be indicated clearly on a manuscript. Each table and/or figure must have a legend that explains its purpose without reference to the text. Where a figure has more than one panel, each panel should be labelled in the top left-hand corner using lower case letters in parentheses i.e. '(a)', '(b)' etc., and a brief description of each panel given in the figure legend. When using histology figures, the stain type and magnification level must be included in the legend.

Only figures of excellent quality will be considered for publication. The Journal will publish color photographs free of charge subject to editorial approval. When an individual is identifiable in a photograph written permission must be obtained (see Section 5 ‘Ethics’ below).

Authors are themselves responsible for obtaining permission to reproduce previously published figures or tables.

References

References should be in Vancouver format and appear as consecutive, unbracketed superscript numbers in the text, e.g. ‘in our previous reports^{1,2} and those of Smith *et al.*^{3–5}’ and should be listed numerically in the reference list at the end of the article.

Format references as below, using standard (Medline) abbreviations for journal titles. When there are more than six authors, include the first six authors followed by *et al.*

1. de Berker DAR, Baran R, Dawber RPR. The Nail in Dermatological Diseases. In: *Baran and Dawber's Diseases of the Nails and their Management* (Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, Haneke E, Tosti, A, eds), 3rd edn. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2001: 172–92.
2. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 23–7.
3. Graham-Brown R, Burns T. *Lecture Notes: Dermatology*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2006.
4. Smith A. (1999) Select committee report into social care in the community [WWW document]. URL <http://www.dhss.gov.uk/reports/report015285.html> [accessed on 7 November 2003].

5. DECLARATIONS

Original Publication

Submission of a manuscript will be held to imply that it contains original unpublished work and is not being submitted for publication elsewhere at the same time. The author must supply a full statement to the Editor about all submissions and previous reports that might be regarded as redundant or duplicate publication of the same or very similar work.

Conflicts of Interest

Authors are responsible for disclosing all financial and personal relationships between themselves and others that might be perceived by others as biasing their work. To prevent ambiguity, authors must state explicitly whether potential conflicts do or do not exist.

Ethics

When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials or hospital numbers, especially in illustrative material. When reporting experiments on animals, indicate whether the institution's or a national research council's guide for, or any national law on, the care and use of laboratory animals was followed. A statement describing explicitly the ethical background to the studies being reported should be included in all manuscripts in the Materials and Methods section. Ethics committee or institutional review board approval should be stated.

Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent.

Identifying information should not be published in written descriptions, photographs and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Identifying details should be omitted if they are not essential but patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity. Complete anonymity is difficult to achieve and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity.

Authorship

All persons designated as authors should qualify for authorship and all those who qualify should be listed. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. One or more authors should take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article. Authorship credit should be based only on 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published. Conditions 1, 2 and 3 must all be met. Acquisition of funding, the collection of data or general supervision of the research group, by themselves, do not justify authorship. All others who contributed to the work who are not authors should be named in the Acknowledgements section.

Committee on Publication Ethics (COPE)

As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE), adherence to these submission criteria is considered essential for publication in IJD; mandatory fields are included in the

online submission process to ensure this. If, at a later stage in the submission process or even after publication, a manuscript or authors are found to have disregarded these criteria, it is the duty of the Editor to report this to COPE. COPE may recommend that action be taken, including but not exclusive to, informing the authors' professional regulatory body and/or institution of such a dereliction.

The website for COPE may be accessed at: <http://www.publicationethics.org.uk>

Wiley's Author Name Change Policy

In cases where authors wish to change their name following publication, Wiley will update and republish the paper and redeliver the updated metadata to indexing services. Our editorial and production teams will use discretion in recognizing that name changes may be of a sensitive and private nature for various reasons including (but not limited to) alignment with gender identity, or as a result of marriage, divorce, or religious conversion. Accordingly, to protect the author's privacy, we will not publish a correction notice to the paper, and we will not notify co-authors of the change. Authors should contact the journal's Editorial Office with their name change request.

6. ADDITIONAL INFORMATION ON ACCEPTANCE

Author services

Author Services enables authors to track their article—once it has been accepted—through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the open access in hybrid titles option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below: CTA Terms and Conditions http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing open access in hybrid titles

If the open access in hybrid titles option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial - NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the open access in hybrid titles option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit:

<http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

Proofs

The corresponding author will receive an email alert containing a link to a web site. Please answer all queries and update the text as required.

Early View

IJD is covered by the Publisher's Early View service. Early View articles are complete

full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled print issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article. More information about DOIs can be found online at <http://www.doi.org/faq.html>.

Offprints

Free access to the final PDF offprint of your article will be available via Author Services only.

Should you wish to purchase additional copies of your article, please click on the link and follow the instructions provided:

www.sheridan.com/wiley/eoc

Note to NIH Grantees

Pursuant to NIH mandate, Wiley-Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see <http://www.wiley.com/go/nihmandate>.