

# Toxina botulínica em hiperidrose plantar avaliada através de sistema de imagens digitais

## *Botulinum toxin in plantar hyperhidrosis assessed by a digital imaging system*

### RESUMO

**Introdução:** A hiperidrose é uma doença caracterizada pela transpiração excessiva e descontrolada, sendo a toxina botulínica o tratamento mais atual. Objetivo: A toxina botulínica do tipo A age através do bloqueio transitório da liberação da acetilcolina nas fibras colinérgicas autônomas, reduzindo a transpiração. O emprego desse tratamento tem aumentado à medida que os pacientes reconhecem a eficácia da substância.

**Métodos:** Sete pacientes foram tratados com uma dose total de 100U de toxina botulínica. Os resultados foram avaliados com base nas opiniões dos pacientes e dos médicos, e em fotografias digitais analisadas por sistema Image Pro®.

**Resultados:** Os pacientes apresentaram, em média, uma melhora clínica da hiperidrose da ordem de 73%. O processo foi documentado fotograficamente.

**Conclusões:** Não há necessidade da utilização de doses altas de toxina botulínica para a obtenção de bons resultados. vitiligo; avaliação; protetores de raios solares.

**Palavras-chave:** toxinas botulínicas; hiperidrose; hiperidrose/tratamento.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hyperhidrosis is a condition characterized by an excessive and uncontrolled production of sweat; the most current treatment is botulinum toxin.

**Objective:** Botulinum toxin type A acts through a transient block of acetylcholine release in the cholinergic autonomic fibers to reduce sweating. Its use is increasing as patients learn about its efficacy.

**Methods:** Patients (n = 7) were treated with botulinum toxin with a total dose of 100 U. We analyzed patient and physician assessments and digital photography images using Image-Pro, a digital imaging system®.

**Results:** Patients presented an average clinical improvement of hyperhidrosis of 73%, which was photographically documented.

**Conclusions:** There is no need to use higher doses of botulinum toxin to obtain good results.

**Keywords:** botulinum toxins; hyperhidrosis; hiperidrose/therapy.

### Autores:

Bhertha M. Tamura<sup>1</sup>  
Tatiana Basso Biasi<sup>2</sup>  
Raquel Leão Souza<sup>3</sup>  
Luiz Carlos Cucé<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Doutora em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Professor e chefe do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Dra. Bhertha M. Tamura  
R. Ituxi, 58/603 – Saúde  
04055-020 – São Paulo – SP  
E-mail: bhertha.tamura@uol.com.br

Recebido em: 10/09/2010

Aprovado em: 12/02/2011

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum  
Suporte financeiro: Estudo patrocinado pelos Laboratórios Allergan

## INTRODUÇÃO

A hiperidrose é uma doença de etiologia desconhecida,<sup>1</sup> caracterizada pela transpiração excessiva e descontrolada. Ocorre tipicamente em áreas com maior concentração de glândulas sudoríparas, isto é, nas axilas, palmas das mãos e plantas dos pés.<sup>2</sup> A transpiração excessiva acomete entre 0,1% e 0,5% da população. Aparentemente há um componente genético familiar em 30% a 50% dos casos.<sup>3-6</sup> A condição geralmente se manifesta na segunda ou terceira década de vida do paciente.<sup>4,5</sup> As glândulas sudoríparas possuem inervação simpática, sendo o neurotransmissor a acetilcolina.<sup>7</sup> Tais glândulas têm um papel importante na termoregulação, sendo ativadas por estímulos cerebrais tais como os produzidos em situações de ansiedade.<sup>2,7</sup> Na hiperidrose, as glândulas são morfológicamente normais, porém parece haver uma resposta neurológica anormal aos estímulos nos centros hipotalâmicos.<sup>2</sup>

O diagnóstico é clínico, baseado no histórico do paciente e no exame clínico, quando a transpiração excessiva é constatada.<sup>1</sup> É necessário excluir causas secundárias da hiperidrose, tais como obesidade, menopausa, o uso de medicamentos anti-depressivos, endocrinopatias (hipoglicemia, hipertireoidismo, feocromocitoma) e neuropatias que envolvem ausência de regulação autônoma (siringomielia, lesões focais do sistema nervoso central.<sup>7</sup> Outras condições raras associadas à hiperidrose incluem a síndrome de Ross, a síndrome de Frey e a hiperidrose segmentada unilateral.<sup>8-9</sup>

A hiperidrose tem implicações psicológicas, pois afeta a vida social dos pacientes.<sup>4,10,11</sup> Outras conseqüências incluem a desidratação e maceração da pele, que podem estar associadas a infecções secundárias.<sup>4,5,12</sup> Outras possíveis complicações são a desidrose e a dermatite de contato.<sup>13</sup>

Vários tratamentos foram propostos, incluindo o uso de produtos tópicos tais como o cloreto de alumínio (que é frequentemente associado à irritação local) e agentes que tingem a pele (tais como o glutaraldeído, o formaldeído (sensibilizante), ácido tânico e metenamina).<sup>4,11,14-16</sup> A exemplo do que ocorre com o uso de produtos tópicos, o uso de agentes colinérgicos sistêmicos também possui eficácia limitada, além dos mesmos efeitos colaterais, tais como boca seca, visão borrada, retenção urinária, constipação e palpitações.<sup>2,4,11</sup> Outra alternativa é a iontoforese, descrita como eficaz em casos onde há envolvimento palmo-plantar; Porém apresenta algumas inconveniências, tais como desconforto, longo tempo de execução, necessidade de várias sessões e de manutenção para controle posterior.<sup>1,4,7,11</sup> As opções cirúrgicas para a região axilar compreendem a excisão direta total das glândulas (que não é mais utilizada por resultar em cicatrizes inestéticas e limitação da mobilidade) e a curetagem das glândulas (que parece oferecer resultados satisfatórios, porém necessita de estudos adicionais).<sup>2,4,7,11</sup> A simpatectomia endoscópica é uma boa opção para os casos envolvendo as palmas das mãos, sendo, entretanto, menos eficaz nas axilas.<sup>1,4</sup> O efeito colateral mais freqüente é a hiperidrose compensatória, que ocorre em até 100% dos casos, principalmente na região dorsal, abdome e pernas. Sudorese gustatória também pode ocorrer em até metade dos pacientes.<sup>4,17,18</sup> Outras complicações incluem a reincidência (em até 7,5% dos casos), síndrome de

Horner, pneumotórax, pneumonia e neuralgia.<sup>4,7,13,17-19</sup> A simpatectomia lombar pode ser utilizada para a hiperidrose da região plantar, porém é associada ao risco de impotência.<sup>11</sup>

A toxina botulínica tipo A age através do bloqueio transitório da liberação de acetilcolina nas fibras autônomas colinérgicas.<sup>1,4</sup> Injeções intradérmicas são aplicadas em múltiplos pontos da área afetada, com melhora observada entre 2 a 10 dias.<sup>3,4</sup> A diminuição da transpiração é verificada em um período que varia de 3 a 14 meses.<sup>18</sup> Na literatura especializada há muitos estudos que descrevem a utilização bem sucedida da toxina botulínica em casos de hiperidrose axilar e palmar, assim como estudos de casos de hiperidrose cranio-facial, transpiração gustatória, e síndrome de Ross. Há muito poucos estudos publicados sobre a utilização na região plantar.<sup>12,20,21</sup>

Este estudo apresenta a experiência dos autores com o uso da toxina botulínica no tratamento da hiperidrose plantar.

## PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo, conduzido segundo os princípios éticos da declaração de Helsinki, incluiu 7 pacientes (5 mulheres e 2 homens). Os critérios de exclusão foram: idade menor do que 12 anos, mulheres grávidas ou amamentando, pacientes com causas orgânicas de hiperidrose, portadores de doenças neuromusculares, usuários de medicamentos que podem interferir nas atividades neuromusculares, e pacientes em tratamentos concomitantes para a hiperidrose. Todos os pacientes foram diagnosticados como sendo portadores de hiperidrose plantar mediante a análise do histórico clínico e à realização do teste de Minor (Iodo-Amido).<sup>12</sup>

O conteúdo de um frasco de 100U de toxina botulínica liofilizada tipo A (Botox<sup>®</sup>) foi diluído em 5ml de soro fisiológico estéril a 0,9%. Foi aplicada anestesia tópica (lidocaína-prilocaína creme a 2,5% - EMLA<sup>®</sup> AstraZeneca, São Paulo, Brasil), tendo sido a área de aplicação coberta com filme plástico durante 1 hora. Foram aplicadas 50U em cada planta, com a dose distribuída em 25 pontos distantes aproximadamente 2 cm um do outro, resultando em uma dose de 2U por ponto. Após a marcação dos pontos, as aplicações intradérmicas foram executadas com uma agulha 30G1/2.

A avaliação subjetiva dos resultados foi realizada através de aplicação de questionário em que os pacientes responderam a questões relacionadas aos momentos em que ocorreram o início e a estabilização da redução da transpiração, à porcentagem de redução e ao início da transpiração compensatória em outras áreas, assim como ao nível de satisfação com o tratamento. A avaliação objetiva foi realizada através do teste de Minor, seguida de documentação fotográfica antes do tratamento e a 2, 4 e 12 semanas após a aplicação.

A avaliação objetiva da porcentagem de redução da transpiração foi realizada com base na análise comparativa das imagens obtidas através de fotografias (utilizando o software para avaliação de imagens digitais Image-Pro Plus<sup>®</sup>, Media Cybernetics, Inc, PAÍSUSA) e da realização do teste de Minor. Para cada uma das imagens, foi calculado o percentual de áreas escuras (com transpiração) em relação ao total da área plantar, sendo então compa-

rado com imagens subseqüentes. A redução relativa da transpiração foi calculada como sendo a diferença entre as percentagens de áreas escuras antes e depois do tratamento.

**RESULTADOS**

As idades dos pacientes variaram de 14 a 42 anos, com a maioria relatando o início da condição na infância, entre 7 e 15 anos de idade. Todos os pacientes apresentaram hiperidrose na região palmar.<sup>2</sup> apresentaram a condição na região genital, dois na região nasal e um nas axilas. Um paciente havia sido submetido à simpatectomia torácica endoscópica com melhora da hiperidrose palmar e início da hiperidrose compensatória no tronco.

Na avaliação subjetiva, os pacientes mencionaram que foi possível observar melhora em 1 a 3 dias após o procedimento. Foi descrita uma melhora de 40% a 100% (média de 73%) (Figuras 1 e 2). Dois pacientes relataram aumento de transpiração nas mãos. Todos os pacientes relataram satisfação com o tratamento, com exceção de um paciente que relatou permanência da transpiração no dorso do pé (não tratada) e declarou “ainda ter pés úmidos”. Esse paciente havia sido submetido à simpatectomia. Quando

perguntados sobre a possibilidade de se submeterem novamente ao tratamento, 4 pacientes responderam positivamente enquanto os demais (incluindo o paciente mencionado acima) afirmaram que não o fariam devido à dor causada pelo procedimento.

Na avaliação visual realizada através do teste de Minor, observamos redução da transpiração em todos os casos. A avaliação quantitativa da redução foi demonstrada através da análise digital de imagens fotográficas dos testes (Figura 3). A primeira avaliação foi realizada entre 2 e 3 semanas após o procedimento (média de 2,4 semanas) e a última entre 15 e 23 semanas após o procedimento (média de 18,7 semanas). As reduções médias na transpiração da região plantar observadas nos dois instantes foram de 48% e 56%, respectivamente (Gráfico 1).

**DISCUSSÃO**

Os autores relataram que o início da ação foi observado entre 48 e 72 horas, com efeito completo observado após uma semana.<sup>9,12,22</sup> A duração do tratamento, tal como descrita na literatura, variou de 5 meses (na axila)<sup>2,23</sup> a 10 meses (na região plantar) 20, podendo chegar a 12 meses (na região palmar de pacien-



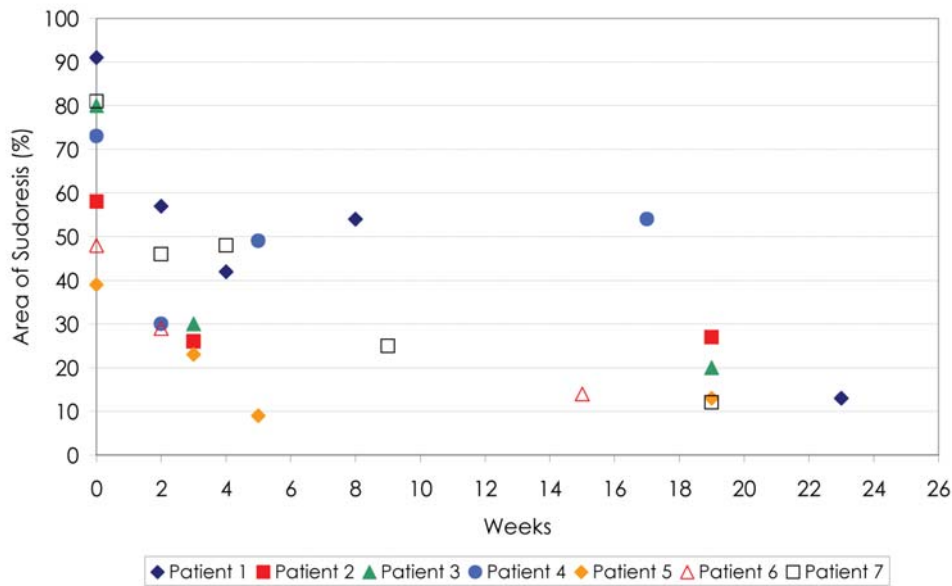
**Figura 1** - Teste de Minor, pré-tratamento



**Figura 2** - Teste de Minor, pós-tratamento



**Figura 3** - Avaliação das áreas tratadas com fotografia digital e sistema Image Pro®



**Gráfico 1** - Avaliação das áreas tratadas com fotografia digital e sistema Image Pro®

tes com sudação gustatória).<sup>9,12,24-27</sup> Nos casos apresentados no presente estudo, os pacientes relataram início da ação entre 1 e 3 dias após o procedimento, com ausência de recidiva em até 23 semanas (média de 18,7 semanas).

Os pacientes relataram poucos efeitos colaterais, sendo que o principal foi a dor durante a aplicação, que limitou a repetição do tratamento em dois pacientes do nosso estudo.<sup>12,25,27</sup> Os métodos propostos para reduzir a dor incluem aplicação de bolsas de gelo ou de nitrogênio líquido, anestésico tópico e bloqueio anestésico.<sup>21,25-27</sup> Vadoud-Seyedi et al. descreveram o uso do Dermojet na aplicação da toxina com o objetivo de reduzir a dor, relatando níveis aceitáveis de dor em 3 pacientes.<sup>20</sup> Outros efeitos colaterais descritos com menor frequência foram hematomas indolores,<sup>12</sup> fraqueza muscular,<sup>1,21,25,27</sup> cefaléia,<sup>1</sup> e pele ressecada nas mãos.<sup>21</sup> A hiperidrose compensatória é descrita em várias regiões,<sup>1,5</sup> mas muitos autores não observaram esse evento.<sup>2,12</sup>

Os estudos demonstraram que os pacientes em geral ficam satisfeitos com o tratamento e o repetiriam quando os efeitos desaparecessem e/ou indicariam a terapia.<sup>1,2,21</sup> Foi relatada uma queixa relativa à transpiração persistente em áreas adjacentes que não receberam o tratamento,<sup>24</sup> o que causou insatisfação em um dos pacientes estudados.

As doses utilizadas pelos autores que conduziram tratamentos nas regiões plantares foram semelhantes àquelas empregadas por Vadoud-Seyedi et al. e Naumann et al.,<sup>2,20</sup> isto é, 100UI por paciente e 3UI a cada 2cm (4cm<sup>2</sup>), somadas às 42UI a 48UI em cada região plantar.<sup>12</sup> Naumann et al. indicou que a dose ótima de toxina botulínica tipo A é a quantidade que reduz eficazmente a transpiração aos níveis fisiológicos normais pelo período mais longo possível, causando efeitos colaterais mínimos. Os autores mencionam que alguns pacientes precisaram de ajustes individuais nas doses para que os resultados fossem otimizados.<sup>18</sup>

Os autores que descreveram o tratamento da região plantar não calcularam percentualmente a redução da transpiração após a realização da terapia. A quantificação foi feita através da utilização do teste de Minor e/ou através da medida gravimétrica da transpiração.<sup>12,20,21</sup> Nos casos descritos, observamos uma redução de 48 e 66% da transpiração entre 2 a 3 semanas (média de 2,4 semanas) e entre 15 e 23 semanas (média de 18,7 semanas), respectivamente, após o tratamento.

Os autores demonstraram que mesmo com reduzidas doses de toxina botulínica tipo A, resultados satisfatórios foram alcançados, reduzindo custos e possibilitando que pacientes tenham acesso ao tratamento, diferentemente de situações anteriormente analisadas. ●

## REFERÊNCIAS

1. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med.* 2001; 344(7): 488-93.
2. Glogau RG. Botulinum A neurotoxin for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 1998; 24(8): 817-819.
3. Goldman A. Treatment of axillary and palmar hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthetic Plast Surg.* 2000; 24(4):280-2.
4. Naumann M, Davidson JRT, Glaser DA. Hyperhidrosis: current understanding, current therapy. [Internet]. New York: Medscape Education; c1994-2011. [cited 2011 Mar 28]. Available from: [http://www.medscape.com/viewprogram/1540\\_pnt](http://www.medscape.com/viewprogram/1540_pnt).
5. Naumann M. Evidence-based medicine: botulinum toxin in focal hyperhidrosis. *J Neurol.* 2001; 248 (suppl 1): 1-33
6. Kinkelín I, Hund M, Naumann M, Hamm H. Effective treatment of frontal hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Br J Dermatol.* 2000; 143(4):824-7.
7. Odderson IR. Hyperhidrosis treated by botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg.* 1998; 24(11):1237-41.
8. Bergmann I, Dauphin M, Naumann M, Flachenecker P, Müllges W, Koltzenburg M, Sommer C. Selective degeneration of sudomotor fibers in Ross syndrome and successful treatment of compensatory hyperhidrosis with botulinum toxin. *Muscle Nerve.* 1998; 21(12):1790-3.
9. Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol.* 1997; 42(6): 973-5.
10. Kreyden OP, Schmid-Grendelmeier P, Burg G. Idiopathic localized unilateral hyperhidrosis: case report of successful treatment with botulinum toxin type A and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2001; 137(12):1622-5.
11. White JW. Treatment of primary hyperhidrosis. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61(12):951-6.
12. Naumann M, Hofman U, Bergmann I, Hamm H, Toyka KV, Reiners K. Focal hyperhidrosis. Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol.* 1998; 134(3): 301-4.
13. Schnider P, Binder M, Kittler H, Birner P, Starkel D, Wolf K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum A toxin for severe axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* 1999; 140(4): 677-80.
14. Jensen O, Karlsmark T. Palmoplantar hyperhidrosis. Treatment with alcoholic solution of aluminium chloride hexahydrate: a simple method of transpiration measurement. *Dermatologica.* 1980; 161:133-5.
15. Juhlin L, Hansson H. Topical glutaraldehyde for plantar hyperhidrosis. *Arch Dermatol.* 1968; 97(3): 327-30.
16. Cullen SI. Topical methenamine therapy for hyperhidrosis. *Arch Dermatol.* 1975; 111(9): 1158-60.
17. Lin CL, Yen CP, Howng SL. The long-term results of upper dorsal sympathetic ganglionectomy and endoscopic thoracic sympatectomy for palmar hyperhidrosis. *Surg Today.* 1999; 29(3): 209-13.
18. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ.* 2001; 323(7313): 596-9.
19. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin - a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol.* 1996; 21(4):276-8.
20. Vadoud-Seyedi J, Simonart T, Heenen M. Treatment of plantar hyperhidrosis with dermojet injections of botulinum toxin. *Dermatology.* 2000; 201(2): 179.
21. Naver H, Swartling C, Aquilonius SM. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Brief overview of methodology and 2 years' experience. *Eur J Neurol.* 1999; 6 (suppl 4): S117-S120.
22. Almeida ART, Miranda LGA. Toxina botulínica para tratamento da hiperidrose axilar – Guia prático. *Jornal da SBCD.* pg 13.
23. Odderson R. Long-term quantitative benefits of botulinum toxin type A in the treatment of axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2002; 28(6): 480.
24. Shelley WB, Talanin NY, Shelley ED. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38 (2 Pt1): 227-9.
25. Almeida ART, Kadunc BV, Oliveira EMM. Improving botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis: wrist block and technical considerations. *Dermatol Surg.* 2001; 27(1): 34-6.
26. Fujita M, Mann T, Mann O, Berg D. Surgical pearl: Use of nerve blocks for botulinum toxin treatment of palmar-plantar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(4): 587-9.
27. Solomon Ba, Hayman R. Botulinum toxin type A therapy for palmar and digital hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(6): 1026-9.