

Índice

Resumo/ Abstract	3
Abreviaturas	7
1 - Introdução	8
1.1 - Objetivos	9
1.2 – Material e métodos	9
2 – Definição	9
3 - Etiologia	10
4 - Fisiopatologia	10
5 – Clínica	11
6 - Diagnóstico	13
7 - Tratamento	17
7.1 – Terapêutica tópica e medidas de suporte	17
7.2 – Iontoforese	19
7.3 – Terapêutica sistêmica	23
7.4 – Toxina botulínica	26
7.4.1 – Origem e composição	26
7.4.2 – Aplicação da BTX na Hiperidrose	28
7.4.3 – Desvantagem da terapêutica com BTX	29
7.4.4 – Contraindicações da terapêutica com BTX	31
7.4.5 – Efeitos secundários	32

7.4.6 – Eficácia a longo prazo e resposta imunológica	32
7.5 – Terapêutica cirúrgica	34
7.5.1 – Simpatectomia endoscópica torácica	34
i) – Nível de interrupção da cadeia simpática.....	36
ii) – Nomenclatura - ETS	37
iii) –Complicações	39
iv) – Hiperidrose compensatória.....	42
7.5.2 – Simpatectomia lombar retroperitoneal endoscópica.....	45
7.5.3 – Técnicas cirúrgicas emergentes	47
8 - Conclusão.....	50
9- Referências Bibliográficas.....	52

Resumo

A hiperidrose primária (HP) caracteriza-se por uma produção excessiva de suor relativamente àquilo que é necessário para que se mantenha uma normal termorregulação. Pensa-se que afeta cerca de 3% da população mundial, com igual prevalência em ambos os sexos.

A sua fisiopatologia, embora ainda não conhecida na íntegra, recai sobre um distúrbio do sistema nervoso simpático, que se encontra estimulado em excesso, devido à ausência de controlo por parte do hipotálamo. Apenas as glândulas sudoríparas écrinas estão envolvidas neste processo. Por esta mesma razão, a maioria dos casos de HP, envolve áreas de grande densidade écrina como a axila, palmas das mãos, plantas dos pés e, menos comumente, a região craniofacial.

Esta entidade clínica tem um grande peso na qualidade de vida de quem dela padece, afetando desde o campo social e profissional, aos relacionamentos íntimos e passatempos praticados. Por ser esta a razão que leva a que haja procura de ajuda por parte de um profissional, a qualidade de vida é um fator muito importante na avaliação, sendo estudado através de vários questionários validados.

Estão disponíveis hoje em dia vários tratamentos para o tratamento da HP, sendo as opções terapêuticas variáveis consoante a área afetada. Apesar de não estarem definidas normas de orientação terapêutica para a HP, o escalonamento das opções terapêuticas é relativamente consensual, embora com algumas pequenas discrepâncias entre metodologias, variando com a prática clínica de cada profissional. Tanto na HP palmar e/ou plantar como na axilar e craniofacial, recomenda-se, em primeira linha, a terapêutica tópica. Caso esta opção não se mostre eficaz, na HP palmar e/ou plantar, a iontoforese é, por norma, o passo a seguir. Posteriormente, a toxina botulínica (BTX) é a opção a pensar, sendo que

em caso de insucesso poderá considerar-se a terapêutica sistêmica, normalmente com anticolinérgicos. Já no que toca à hiperidrose axilar, a segunda escolha terapêutica são as injeções de BTX, devido à difícil aplicabilidade da iontoforese nesta região anatómica. Uma técnica recentemente emergente, a termólise das glândulas sudoríparas através de microondas tem ganho um significativo relevo nesta área, sendo que, caso esteja disponível, é uma solução a colocar em pé de igualdade com as injeções de BTX. Posteriormente, em caso de falência terapêutica ou rejeição das opções anteriores por parte do doente, a abordagem sistêmica pode ser tentada. Este tipo de abordagem, apesar de ser de recurso nestes dois tipos de HP, no caso da HP craniofacial é das primeiras soluções. Caso seja descontinuada, pelos efeitos secundários ou pela falta de eficácia, as injeções de BTX poderão ser sugeridas.

Em opção de última linha para todos os tipos de HP, tanto por acarretar mais riscos, como por ser um procedimento irreversível, encontra-se a simpatectomia torácica endoscópica (ETS). Por estas razões, a escolha dos doentes candidatos à realização da ETS deve ser muito criteriosa e cuidadosamente selecionada, informando sempre os doentes dos riscos que correm e as implicações do procedimento, nomeadamente o surgimento de hiperidrose compensatória (HC).

Abstract

Hyperhidrosis is a disorder characterized by excessive sweating beyond that is required for normal thermoregulation. It is estimated to affect 3% of world population, affecting equally both genders.

The pathophysiology of hyperhidrosis it isn't yet well known. However, it seems to occur an overstimulation of the sympathetic nervous system due to a lack of hypothalamic control. Only the eccrine glands are affected by this phenomenon. For this reason, areas of high density of this type of gland, such as the armpits, palms, soles and, less commonly, the craniofacial region, are involved in most cases of primary hyperhidrosis.

This condition has a tremendous impact on the quality of life of patients affected, not only on social and professional aspects, but also in the intimacy and hobbies practiced. Since the poor quality of life is the reason why people search professional opinion, its evaluation is a very important factor, being studied by several validated questionnaires.

There are many options available nowadays for the treatment of primary hyperhidrosis, being the anatomic region affected the main criteria to define the best choice. Since there are no established guidelines, the options chosen by each physician show some differences depending on the clinical practice of each.

Not only in palmar and/or plantar hyperhidrosis, but also in axillary and craniofacial hyperhidrosis it is recommended to use topical therapies as first-line treatments. If not effective, iontophoresis is the next step to take in the treatment of palmar and plantar hyperhidrosis. Subsequently, botulinum toxin injections and systemic therapy can be tried.

For axillary hyperhidrosis, the second-line therapy are the botulinum toxin injections, since iontophoresis it isn't practical to use. A new emerging technique, microwave thermolysis of the sweat glands, seems to be promising and, if available, can be a solution along with the botulinum toxin injections. In the other hand, if none of these options seem to work, a systemic

approach can be attempted. This approach is one of the first choices in case of craniofacial hyperhidrosis.

Finally, the last option for all types of primary hyperhidrosis is the endoscopic thoracic sympathectomy, due to the implicating risks and its irreversibility. For these reasons, choosing a candidate to perform an endoscopic thoracic sympathectomy has to be very cautious, always informing patients of the risks they face and the implications of the procedure, attempting particularly to the possibility of compensatory sweating that shows up after surgery.

Abreviaturas

HP – Hiperidrose primária

BTX – toxina botulínica

ETS – simpatectomia torácica endoscópica

HC – hiperidrose compensatória

FDA – *Food and Drug Administration*

AINE'S – anti-inflamatórios não esteroides

HHIQ - *Hyperhidrosis Impact Questionnaire*

DLQI - *Dermatology Life Quality Index*

HDSS - *Hyperhidrosis Disease Severity Scale*

BTX-A – toxina botulínica do tipo A

BTX-B – toxina botulínica do tipo B

BoNTA - toxina onabotulínica do tipo A

U – unidades

ISSS - *International Society on Sympathetic Surgery*

STS - *Society of Thoracic Surgeons*

Bpm – batimento por minuto

ELS – simpatectomia lombar endoscópica

1- Introdução

HP é definida por uma excessiva sudação que ultrapassa os limites fisiologicamente necessários para alcançar uma normal termorregulação. Afeta cerca de 3% da população mundial (1,2), sendo que ocorre de igual forma tanto no sexo masculino como no sexo feminino. Pensa-se que a sua incidência é superior à documentada, não só por ser subdiagnosticada por parte dos profissionais de saúde, mas também por pouca procura de apoio médico por parte das pessoas afetadas, quer por embaraço social, quer por falta de conhecimento da sua validação como uma entidade clínica. A HP, ao contrário da secundária, em que existe uma causa subjacente, é idiopática e afeta pessoas sem outras patologias ou, pelo menos, patologias que possam justificar o quadro hipersudorético. Por norma, é uma hiperidrose focal, bilateral e simétrica, à dissemelhança da secundária que é generalizada e não cessa no período noturno. A sua causa ainda permanece desconhecida, embora se admita o envolvimento de uma disfunção do sistema nervoso simpático (3). A existência de uma componente genética foi evidenciada em diversos estudos, uma vez que antecedentes familiares de HP são muitas vezes encontrados (1).

Existem diversas variantes clínicas, sendo a hiperidrose axilar a mais prevalente, compreendendo aproximadamente metade dos casos. A forma palmoplantar é a segunda mais comum, englobando um terço dos casos (1). Menos comum é a hiperidrose generalizada, podendo afetar axilas, palmas, plantas, face, couro cabeludo, tronco e outras áreas do corpo.

Como já foi referido, a HP, apesar de já ser descrita na literatura desde há décadas, é uma entidade clínica ainda muito pouco reconhecida, apesar de, nos últimos anos, se ter assistido a um maior desenvolvimento de novas opções terapêuticas, nomeadamente as cirúrgicas, de modo a otimizar a eficácia terapêutica. Como tal, a escolha do tema foi motivada pelo interesse

pessoal em abordar um assunto que, apesar de afetar um número considerável de doentes, tem sido relativamente pouco discutido na literatura médica.

1.1 - Objetivos

O objetivo deste trabalho é abordar as diferentes opções terapêuticas existentes atualmente para a hiperidrose primária. Pretende-se a realização de um artigo de revisão com informação atualizada, explorando todas as opções que podem ser oferecidas na prática clínica, focando as suas vantagens, as suas limitações e a sua adequação para as diferentes variantes clínicas da hiperidrose primária.

1.2 - Material e Métodos

Foi efetuada uma seleção de artigos a partir dos seguintes termos em inglês (Mesh Terms) na base de dados *PubMed* e *ClinicalKey*: (literatura confinada aos últimos 10 anos):

- i. Hyperhidrosis
- ii. / treatment
- iii. Excessive sweating
- iv. Sympathectomy
- v. Compensatory Hyperhidrosis
- vi. Iontophoresis

2 -Definição

A hiperidrose é definida por uma sudação excessiva que ultrapassa os limites fisiologicamente necessários para alcançar uma normal termorregulação (1,2,4,5).

3 Etiologia

A hiperidrose pode ser classificada etiologicamente como primária (idiopática/essencial) ou secundária e, ainda, sob uma perspectiva topográfica, pode ser generalizada ou focal. A hiperidrose secundária geralmente é generalizada, sendo as suas causas mais comuns a obesidade e o calor excessivo. Outras causas incluem doenças sistêmicas como infecções, endocrinopatias, tumores neuroendócrinos, tumores malignos, distúrbios neurológicos, toxinas e lesões na espinhal medula (6). Quanto à HP, a sua etiologia ainda permanece desconhecida.

4 Fisiopatologia

Três tipos de glândulas sudoríparas estão descritas como existentes no corpo humano: as écrinas, apócrinas e apoécricas. Estes dois últimos tipos distribuem-se pelas zonas corporais pilosas, nomeadamente a axila, a mama, o períneo e as regiões genitais. Ambas são inervadas por fibras simpáticas noradrenérgicas e adrenérgicas, sendo que as apoécricas também têm inervação colinérgica. Já as écrinas, que são mais numerosas, encontram-se em toda a superfície corporal, exceto no canal auditivo externo, lábios, glândula peniana, clitóris e pequenos lábios, sendo que estão em maior número nas palmas, plantas, axilas e região frontal. A sua inervação faz-se por fibras simpáticas pós-ganglionares e o neurotransmissor envolvido é a acetilcolina.

O tipo de glândulas sudoríparas envolvidas na fisiopatologia da HP são as glândulas écrinas. Todavia, há quem também assuma um envolvimento das glândulas apoécricas na fisiopatologia da hiperidrose axilar. O exato mecanismo desta condição é desconhecido (2). Contudo, sabe-se que se deve a uma hiperestimulação do sistema nervoso simpático em resultado de um defeito na área anterior e pré-ótica do hipotálamo, onde se encontram os neurónios termossensíveis, promovendo uma ausência de *feedback* para regular os termorreceptores periféricos (7).

Histologicamente, as glândulas são morfológica e funcionalmente normais (5), tanto ao nível de tamanho, localização, densidade como aparência. A acetilcolinesterase é também normal, tanto em quantidade como em função, sendo posta de parte a hipótese de uma *clearance* ineficaz de acetilcolina.

No que diz respeito aos fatores desencadeantes para a anormal sudção, tanto fatores emocionais como a ansiedade e o stress estão associados, como fatores ambientais, tais como o calor, o exercício físico, o tabaco, o álcool e o as comidas picantes. A ausência do excesso de sudção no período noturno vem corroborar a influência dos fatores emocionais na patofisiologia da doença (7).

Existem evidências da existência de uma componente hereditária na patogenia da HP (1,4,7,8). Uma história familiar positiva foi encontrada em, respetivamente, 65% e 58% dos pacientes em dois estudos publicados (8). Um estudo apontou inclusive a importância de um gene presente no cromossoma 14 no desenvolvimento desta condição (7), sendo que a sua transmissão parece ser autossómica dominante de penetrância variável (7-9).

5 Clínica

A HP axilar é a mais prevalente, afetando cerca de 73% dos doentes, sendo seguida pela HP palmar (45,9%), plantar (41,1%), do couro cabeludo (22,8%) e da região inguinal (9,3%). Muito comumente, uma pessoa que sofre de HP palmar também pode sofrer de HP axilar ou plantar, sendo estas as associações mais habituais (4). Não tão comum é a forma generalizada, podendo afetar axilas, palmas, plantas, face, couro cabeludo, tronco e outras áreas do corpo.

Para além destas formas típicas de HP, existe ainda a HP gustativa. Neste tipo de HP, os indivíduos que por ela são afetados têm um aumento da produção de suor ao ingerirem qualquer tipo de alimento. Nalguns casos, a idealização ou a visão dos alimentos, despoleta esta reação.

A HP gustativa pode ser idiopática, estando englobada no grupo da HP, ou poderá dever-se a causas secundárias. A origem do problema é, muitas vezes, originado por um dano ao nível da glândula parótida (traumatismo, iatrogenia cirúrgica, infeção ou inflamação), levando a lesão nervosa ou regeneração nervosa anómala do nervo aurículo-temporal. Como tal, quando o indivíduo saliva em resposta à ingestão de um alimento, surge a hiperidrose, por vezes acompanhada de rubor facial. A combinação destas duas últimas características com a unilateralidade dos sinais e sintomas, denomina-se de síndrome de Frey. Para além desta causa, existem ainda outras origens para esta condição, nomeadamente a toma de fármacos, a diabetes, a doença de Parkinson, a enxaqueca e o herpes zoster. Como é imaginável, esta situação é incutida de grande carga emocional, tendo em conta que qualquer atividade que envolva comida, se torna numa situação desagradável para o doente, tendo impacto a nível económico, social e emocional.

A HP surge habitualmente entre os 14 e os 25 anos de idade (1), apesar de, na forma palmoplantar, ser muito comum o início na infância e, na axilar, na adolescência (4). Muito raramente é encontrada nos idosos, o que sugere uma regressão espontânea com o tempo (4).

Alguns indivíduos afetados por HP, sofrem de bromidrose, caracterizada por um mau odor corporal associado à sudação. Contudo, curiosamente, é maior a percentagens dos doentes com HP sem queixas de mau odor corporal do que o contrário. Isto deve-se ao facto de serem as glândulas sudoríparas écrinas as envolvidas na fisiopatologia da doença, contribuindo o suor por elas produzido para “lavar” as bactérias presentes na superfície da epiderme, assim como o suor das glândulas apócrinas. Já as glândulas apócrinas produzem um fluido viscoso e espesso que, em contacto com as bactérias da superfície corporal, dão origem ao mau odor corporal(10).

6- Diagnóstico

Em 2004, o *Multi-Specialty Working Group on the Recognition, Diagnosis, and Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis* recomendou que o diagnóstico da HP focal se fizesse mediante a presença de sudação excessiva durante pelo menos 6 meses sem causa aparente juntamente com a presença de pelo menos dois dos seguintes: 1) distribuição bilateral e relativamente simétrica, 2) atividades diárias afetadas, 3) pelo menos 1 vez por semana, 4) início antes dos 25 anos, 5) história familiar de hiperidrose focal primária, 6) sudação focal ausente durante o sono (8).

Como já referido, a presença de hiperidrose generalizada aponta mais para uma causa secundária, sendo que nestes casos esta também ocorre durante o sono. Contudo, embora seja mais rara, a HP generalizada também existe, sendo que quando surge, é de extrema importância que seja feita uma anamnese cuidada para descartar essas possíveis causas, questionando o doente acerca da presença de determinada sintomatologia como perda de peso, febre e anorexia (tumores hematológicos ou infecções), palpitações (tirotoxicose), vômitos, dor abdominal, cefaleias e toma de determinados medicamentos, tais como antidepressivos, agonistas colinérgicos, agentes simpaticomiméticos, opióides, entre outros que fazem parte da lista dos medicamentos que podem causar uma hiperidrose generalizada. Caso se suspeite de alguma destas condições, há que proceder a uma investigação mais aprofundada, recorrendo a exames laboratoriais ou outros.

Tabela I- Condições associadas a hiperidrose secundária; Adaptado de Hill S, Glade D. *Hyperhidrosis -A Review of Primary Hyperhidrosis and its Current Management. Clin Dermatology. 2012;6:19–24.*

<u>Condições comuns</u>	Doença febril aguda, alcoolismo, diabetes mellitus, enfarte agudo do miocárdio, linfoma, obesidade, gravidez, artrite reumatoide, doença de Parkinson;
<u>Condições não neurológicas</u>	Fístula arteriovenosa, Síndrome de Bean, Eritema pérmio, Tumor glômico, Síndrome do nevo organoide;
<u>Neurológico – Mediado pelo Hipotálamo</u>	Síndrome carcinoide, feocromocitoma, Síndrome POEMS, porfiria, disautonomia familiar, eritrocianose, doença ou fenómeno de Raynaud, distrofia simpática reflexa, vitiligo, acidente vascular cerebral
<u>Neurológico – Mediado pelo córtex cerebral</u>	Hiperhidrose postural, disfunção autonómica congénita com perda de sensibilidade à dor, Síndrome de Gorlin;
<u>Neurológico – Mediado pela medula espinal</u>	Síndrome aurículo-temporal; hiperidrose gustatória fisiológica, encefalite,iringomielia, pós traumático – secção da espinhal medula e lesão da cadeia simpática torácica

Tabela II- Lista de alguns medicamentos associados a hiperidrose secundária; Adaptado de Hill S, Glade D. *Hyperhidrosis -A Review of Primary Hyperhidrosis and its Current Management. Clin Dermatology. 2012;6:19–24.*

<u>Analgésicos</u>	Celecoxib, morfina, naproxeno, tramadol, fentanil, cetorolac, dihidrocodeína;
<u>Antibióticos</u>	Aciclovir, ceftriaxone, ciprofloxacina, efavirenz, foscavir, zidovudina, ribavirina;
<u>Hormonas/ medicamentos endocrinológicos</u>	Calcitonina, insulina, somatotropina, testosterona, vasopressina, glipizida, raloxifeno;
<u>Medicamentos cardiovasculares</u>	Amlodipina, benazepril, bumetamida, carvedilol, digoxina, hidralazina, lisinopril, metoprolol, nifedipina, enalapril, verapamil,
<u>Medicamentos psiquiátricos/neurológicos</u>	Amitriptilina, buspirona, carbamazepina, citalopram, clozapina, desipramina, haloperidol, ergotamina, donezepilo, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, levodopa, modafenil

O diagnóstico é essencialmente clínico, sendo importante interrogar o doente quanto à idade de início dos sintomas, padrão, frequência, volume, áreas envolvidas, simetria, fatores desencadeantes, padrão noturno e quanto ao impacto nas atividades diárias (8). Uma história clínica e um exame objetivo cuidados tornam desnecessários exames adicionais para obter um diagnóstico. Contudo, estes exames complementares podem ter de ser realizados para, por exemplo, auxiliar a aplicação de determinadas terapêuticas ou para efeitos de monitorização do tratamento. O teste de iodo-amido, também denominado teste de Minor, é útil na localização exata da área hipersudorética e no acompanhamento da evolução do tratamento (7). É aplicada na área da pele em causa uma camada fina de solução iodada deixando-a secar por uns minutos, colocando, posteriormente, uma camada de amido. Na presença de suor, o castanho claro da solução iodada transforma-se em roxo escuro (1). A avaliação gravimétrica, por outro lado, é útil em termos quantitativos, sendo uma importante ferramenta na caracterização da gravidade da hiperidrose. Neste exame, o doente é colocado numa sala aclimatizada, durante cerca de 30 minutos, com temperatura e humidade controlada. Posteriormente, filtros de papel anteriormente pesados são colocados por um intervalo de tempo definido (60 segundos ou 5 minutos) na área afetada, sendo depois novamente pesados numa balança milimetricamente calibrada (11,12). A diferença de peso quantifica a quantidade de suor produzida durante aquele período de tempo. A HP axilar tem sido definida quando a produção é superior a 50mg/min (13). Por fim, a avaliação quantitativa pode ainda fazer-se através de um aparelho que mede a perda transepidermica de água quando colocado sobre a pele durante 10s. O aparelho é constituído por uma câmara fechada que elimina influências externas aquando da medição, calculando a taxa de evaporação pelo aumento da humidade relativa nessa câmara. Para esta medição também é necessário que os pacientes se mantenham inativos durante 20-30 minutos numa sala climatizada com temperatura entre os 21 e os 24°C. (14,15).

Adicionalmente, avaliações subjetivas são utilizadas para classificar o grau de severidade e o impacto que a doença provoca no dia-a-dia do doente afetado. É sabido que esta condição acarreta grande transtorno para aqueles que dela padecem, sendo comum que a ela estejam associados problemas como evicção social de simples contactos físicos, como dar as mãos, cumprimentar ou abraçar. Problemas de baixa auto-estima e, conseqüentemente, sintomas depressivos são muitas vezes comuns. A HP palmar é a que se mostra mais limitativa a nível funcional, condicionando atividades escolares ou profissionais que requerem mãos secas. Para os estudantes, situações como o lápis escorregar-lhes das mãos, borrarem a tinta da caneta no papel e molharem as folhas onde escrevem são situações comuns. Os desportos de raquetes, com bastões ou bolas podem ser um tormento. A nível profissional, a utilização de material elétrico pode ser perigoso. Para além disto, devido à constante humidade da pele, infeções fúngicas, dermatites de contato, eczema desidrótico e queratose punctata são condições muito mais comuns nestes indivíduos do que no resto da população (16). Como tal, o impacto na qualidade de vida é um ponto essencial a avaliar, sendo possível aferi-lo através do HHIQ (*Hyperhidrosis Impact Questionnaire*), DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e através do HDSS (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*). Este último, o mais utilizado, é um questionário com escala máxima de 4 que permite uma avaliação quantitativa da severidade da doença e do impacto na qualidade de vida antes e após o tratamento (7). Nele, uma pontuação de 3 ou 4 indica uma HP severa (1).

Tabela III- adaptado de Hill S, Glade D. Hyperhidrosis -A Review of Primary Hyperhidrosis and its Current Management. Clin Dermatology. 2012;6:19–24

HDSS (<i>Hyperhidrosis Disease Severity Scale</i>)	
O meu suor nunca é notório e nunca interfere com as minhas atividades diárias	1
O meu suor é tolerável, mas às vezes interfere com a minha vida diária.	2
O meu suor é pouco tolerável e interfere muitas vezes com as minhas atividades diárias.	3
O meu suor é intolerável e interfere sempre com as minhas atividades diárias.	4

7-Tratamento

7.1- Terapêutica tópica e medidas de suporte

Após ter sido diagnosticada uma HP, a terapêutica inicial é, normalmente, de uso tópico. Além disso, é promovida a evicção de fatores desencadeantes da doença, como alimentos picantes numa hiperidrose gustatória ou stress emocional, temperatura e humidade elevada em todos os tipos de hiperidrose. Existem também determinados cuidados que podem fazer diferença no dia-a-dia do doente, nomeadamente no que diz respeito à HP plantar. A utilização de pó e palmilhas absorventes para os pés, a compra de calçado não oclusivo, meias de algodão ou de lã e a evicção de tecidos sintéticos são alguns desses cuidados. Para além disso, é recomendável que sapatos e meias sejam mudados frequentemente. Já na HP axilar, uma camisa interior absorvente, *t-shirts* absorventes ou almofadas absorventes para as axilas podem ser acessórios úteis (17).

Antiperspirantes à base de sais metálicos, nomeadamente de alumínio ou de zircónio, são consideradas escolhas seguras, de baixo custo e com uma eficácia razoável. A solução mais utilizada é habitualmente o cloreto de alumínio hexaidratado, sendo que as suas concentrações podem variar entre 6,25% e 25%, sendo as de 20% as mais utilizadas.

O seu mecanismo de ação assenta numa obstrução mecânica dos ductos epidérmicos das glândulas sudoríparas écrinas, levando a uma degeneração funcional e estrutural das glândulas (8). Estes componentes não alteram a produção de suor, apenas afetam a sua libertação através dos ductos, sendo restabelecida com a renovação epidérmica (1).

A aplicação da solução pode ser feita em qualquer região do corpo, sendo recomendada a sua utilização à noite, para maximizar a eficácia, uma vez que a obstrução dos ductos faz-se melhor quando a taxa de produção de suor é menor. A oclusão aquando da aplicação do

antiperspirante não mostrou um aumento da eficácia, não sendo necessário realizá-la (8). O tratamento é efetuado, então, todos os dias na área afetada até que os sintomas estejam controlados, sendo que, posteriormente, fazem-se aplicações 1 a 2 vezes por semana ou o necessário para o controlo da sintomatologia (2). Por norma, 1 a 2 semanas é o tempo necessário para que isto aconteça (18).

Apesar da sua boa eficácia, esta é pouco duradoura, sendo que no espaço de uma semana sem a sua aplicação, a hiperidrose retorna aos níveis anteriores ao tratamento. Para além disso, a sua utilização é muitas vezes limitada pelos efeitos secundários. Prurido e irritação da pele surgem frequentemente devido à produção de ácido clorídrico resultante de uma reação química entre o cloreto de alumínio e a humidade existente na pele (1). Este efeito pode ser limitado com a junção de ácido salicílico à solução, uma vez que esta combinação promove a hidratação e contraria o efeito do veículo alcoólico na pele, para além de ter uma ação sinérgica com o alumínio devido às suas propriedades adstringentes e antiperspirantes. Num estudo com 238 pacientes com HP em várias regiões anatómicas, o tratamento com cloreto de alumínio com ácido salicílico a 4% foi muito bem tolerado e com ótimos resultados em 93% dos doentes com HP axilar, 84% na HP palmar, 60% nos indivíduos com HP palmar e 100% na HP facial. Noutro estudo, doentes que previamente não toleravam o tratamento com solução de cloreto de alumínio a 20%, após utilizarem cloreto de alumínio a 15% num gel de ácido salicílico a 2% não evidenciaram irritação cutânea significativa (2,18). Outra opção para o controlo destes efeitos secundários é a aplicação de um creme de hidrocortisona a 1% na manhã seguinte (18).

Para além das soluções à base de sais metálicos existem, ainda, os agentes tópicos anticolinérgicos como possível alternativa. Utilizados principalmente na HP craniofacial (2,7), a sua aplicabilidade e eficácia noutras áreas do corpo ainda carece de comprovação, havendo resultados inconsistentes entre estudos (2,19). Para além do mais, existe alguma evidência de

absorção sistêmica da medicação anticolinérgica causando efeitos secundários como xerostomia ou dificuldades na acomodação em estudos realizados em doentes que recorreram à aplicação tópica de glicopirrolato.

7.2 Iontoforese

É uma técnica utilizada desde 1952 no tratamento da hiperidrose primária (20), sendo particularmente útil quando há falência do tratamento com antiperspirantes, sendo muitas vezes a opção seguinte. Consiste na introdução de substâncias ionizadas na pele através de uma corrente elétrica direta, normalmente corrente galvânica, por aumento da permeabilidade cutânea aquando da passagem da corrente.

No tratamento da HP, esta corrente é aplicada somente através da água que se encontra dentro de um recipiente onde o doente coloca a região do corpo a tratar. Por questões anatómicas esta técnica é muito mais eficaz e prática na HP palmar e/ou plantar, sendo por isso a sua principal indicação terapêutica, com uma eficácia comprovada em vários estudos. Num estudo controlado realizado em 2002, 112 pacientes diagnosticados com HP palmar foram submetidos a 8 tratamentos, sendo que ao fim dos mesmos a redução da produção de suor deu-se em 81,2%. Esta redução foi vista 20 dias após o último tratamento, com o retorno dos sintomas iniciais, em média, após 35 dias (21).

Já na HP axilar, embora realizável e com eficácia nalguns casos, a estrutura física desta região anatómica torna mais complicada a sua aplicabilidade, para além de que pele desta área é muito mais sensível e responsiva a agressões.

O modo como o tratamento é feito é muito variável, com protocolos diferentes entre vários centros. As sessões realizadas duram normalmente entre 20 a 40 minutos, sendo repetidas cerca de 3 vezes por semana até que os resultados sejam atingidos. Após a obtenção deste

estado, uma manutenção é requerida, normalmente 1 vez por semana, de forma a que o doente não retorne ao seu estado original (22).

Como já foi referido, os planos terapêuticos existentes têm algumas variações entre si, sendo isto visível comparando a metodologia de diferentes estudos. A título de exemplo, as sessões realizadas duraram, geralmente, cerca de 20 minutos, sendo que inicialmente a sua frequência é maior, entre 3 a 5 sessões por semana, até que seja atingido um estado de euidrose, habitualmente por volta da 2^a ou 4^a semana. Posteriormente, tornam-se mais espaçadas, podendo fazer-se de 7 em 7 dias, sendo este intervalo ajustado mediante cada caso. Como uma manutenção será sempre necessária após se ter alcançado o estado de euidrose, uma das grandes vantagens desta opção terapêutica é a de se poder adquirir o aparelho e realizar as sessões em casa, logo que o doente tenha compreendido o seu correto funcionamento. Este último ponto é de extrema importância, tendo em conta que um estudo de 2014, que incluiu 13 doentes, 52% dos que afirmaram uma significativa melhoria através da iontoforese realizada no hospital, adquiriram o seu próprio aparelho para realizar os tratamentos em casa. Apesar de 85% dos casos continuarem a afirmar melhorias nos seus sintomas, 62% consideraram que a iontoforese realizada em casa era menos eficaz do que a realizada no hospital. Uma das causas apontadas para este facto foi a utilização de correntes de menor intensidade em casa. Como tal, é de extrema importância que seja fornecida uma correta aprendizagem sobre o modo como o doente poderá trabalhar com o aparelho, antes do abandono das sessões junto do profissional de saúde (23).

São vários os aparelhos de iontoforese disponíveis no mercado, sendo que 3 deles estão registados para o tratamento da hiperidrose pela *Food and Drug Administration* (FDA). São eles o *R.A. Fischer* (modelo MD-1a e MD-2) e o *Drionic*. O *Idromed*, *Idrostar* e *Hidrex* embora não estejam registados também são aparelhos muito utilizados, nomeadamente em Portugal. Estes

aparelhos apresentam um custo elevado, variável entre eles, sendo a opção de os adquirir inatingível para alguns doentes. Contudo, para quem tem essa possibilidade, são um investimento a longo prazo, durando anos ou até mesmo décadas, o que traz conforto ao doente, por não ter de se deslocar todas as semanas para a realização dos tratamentos e, para além disso, pode ser partilhado entre pessoas da mesma família que padeçam da mesma situação clínica.

O aparelho utilizado consiste numa máquina que distribui corrente elétrica entre 0-20 mA e dois recipientes com água conetados a ela por fios guia. O paciente coloca cada uma das mãos em cada um dos recipientes, sendo então aumentada a corrente até ao limiar em que o doente começa a sentir desconforto. Ao fim de 10 minutos, a polaridade é invertida e novo aumento até um limiar confortável para o doente é feito (16). Um ponto importante a ter em conta é a dureza da água. Quando o conteúdo mineral da mesma é muito baixo, a corrente transmitida pela água é insuficiente, sendo esta situação resolúvel através da adição de 5 g de bicarbonato de sódio (21).

Apesar de eficaz, o mecanismo de ação da iontoforese ainda não é bem compreendido. Existem duas teorias passíveis de o explicar. A primeira defende que, à semelhança dos sais metálicos, a iontoforese provoca obstruções mecânicas à saída do suor ao nível do estrato córneo. A segunda, a teoria do gradiente elétrico, defende que a iontoforese altera o normal movimento do suor ao longo do ducto da glândula, devido a uma alteração no gradiente iónico (20).

Quanto aos seus efeitos secundários, estes não são muito exuberantes, sendo uma técnica com considerável tolerabilidade, podendo ocorrer algum desconforto, nomeadamente a sensação de picada ou de queimadura. Para além disso, pode ocorrer eritema da área tratada e, menos comumente, formação de vesículas, podendo estes efeitos ser tratados com a aplicação de um creme de hidrocortisona a 1%. Uma correta educação do doente é útil na prevenção de

determinados efeitos secundários, sendo importante referir que, de forma a prevenir acidentes elétricos, o doente deverá deixar as mãos ou pés debaixo de água enquanto é emitida a corrente e deverá também evitar tocar nos elétrodos. Para além disso, qualquer tipo de solução de continuidade na pele da área a tratar deve ser coberta por vaselina de modo a evitar queimaduras. Da mesma forma, se a pele estiver seca ou fissurada, deverá ser aplicado um creme hidratante e a frequência das sessões diminuída. (21).

Contudo, apesar de ser uma técnica segura, nem todos os doentes são bons candidatos à sua utilização, sendo desaconselhado a mulheres grávidas e em aleitamento, indivíduos com *pacemakers* ou próteses metálicas, doentes com história de doença cardíaca isquémica ou arritmia importante, epiléticos ou doentes com feridas, abrasões, eczemas ou infeções no local a tratar (16).

Apesar da iontoforese feita com água ter uma boa taxa de sucesso, existem situações em que há falha na resposta à terapêutica, mesmo após se ter ajustado o conteúdo mineral da água. Nestes casos poderá recorrer-se a uma terapêutica combinada entre iontoforese e aplicação tópica de antiperspirantes. Caso esta medida não seja suficiente, é possível aumentar a sua eficácia utilizando toxina botulínica ou uma substância anticolinérgica ao invés da água, tendo em conta que este método permite vencer a barreira colocada pela epiderme à penetração de fármacos, aumentando a sua permeabilidade através dos folículos pilosos e ductos das glândulas sudoríparas (24). Dentro dos anticolinérgicos mais utilizados encontram-se o brometo de glicopirrónio, o metilssulfato de poldina, o sulfato de atropina e o brometo de metantelina (25). Vários estudos realizados demonstraram uma significativa redução na taxa de produção de suor. Num estudo de 20 pacientes em que o glicopirrónio foi adicionado à água da iontoforese, os que tiveram administração do fármaco bilateralmente atingiram um estado de anidrose por 11 dias, os que apenas estiveram em contacto com o fármaco unilateralmente alcançaram este

estado por cerca de 5 dias e os que apenas foram sujeitos a iontoforese com água, por 3 dias (21). Contudo, em quase todos os estudos foram experienciados diferentes graus de efeitos sistêmicos, sendo plausível que a eficácia da iontoforese com anticolinérgicos depende da absorção sistêmica dos mesmos. Num estudo de 2012 com 25 pacientes, 22 completaram o tratamento de 4 semanas de iontoforese com glicopirrônio, sendo que 91% tiveram efeitos secundários a nível sistémico, mais comumente xerostomia. Os efeitos foram considerados bem tolerados (25).

A administração de toxina botulínica por esta técnica, por seu turno, ainda carece de alguma sustentação científica. Porém, alguns estudos demonstraram superioridade quando comparado com a iontoforese apenas com água e sem evidência de efeitos secundários significativos (7). Tendo isto em conta, este método poderá ser uma alternativa promissora à injeção de toxina botulínica, tendo em conta a dor e o desconforto que o método tradicional implica.

7.3 Terapêutica sistémica

A terapêutica sistémica com anticolinérgicos orais é, muitas vezes, a opção que se segue após falha do tratamento tópico, à semelhança da iontoforese. É também vista como primeira linha no caso da HP generalizada ou quando a área afetada é difícil de ser tratada através de outras modalidades, nomeadamente na HP craniofacial (2). Embora não aprovados pela FDA para o tratamento da HP e utilizados de forma *off-label*, os anticolinérgicos têm-se mostrado uma opção terapêutica segura e eficaz.

O seu mecanismo assenta no facto destes fármacos serem antagonistas competitivos da acetilcolina, bloqueando os recetores muscarínicos na via simpática, impedindo, assim, a produção de suor. Contudo, esse bloqueio não é específico das glândulas écrinas, aparecendo efeitos secundários com a sua toma, como dificuldades na acomodação ocular, xerostomia,

retenção urinária, taquicardia e obstipação. As contraindicações existentes à sua toma incluem glaucoma de ângulo fechado, ileus paralítico, *miastenia gravis* e estenose pilórica. Doentes com distúrbios gastrintestinais, arritmias e obstrução do fluxo urinário devem também ter alguma precaução no seu uso. Deve ser tido em conta também a possibilidade de sobreaquecimento com a atividade física, principalmente para pessoas que a realizam no exterior em climas quentes (26).

Os anticolinérgicos mais utilizados são a oxibutinina e o glicopirrolato. A oxibutinina tem indicação formal para o tratamento de distúrbios miccionais como a bexiga hiperativa e incontinência urinária. Neste tipo de patologias, a oxibutinina é utilizada em doses elevadas com segurança comprovada (cerca de 15 mg/d), sendo apenas limitada pelos efeitos antimuscarínicos, que são dependentes da dose. Por esta mesma razão, em vários estudos realizados para testar a sua eficácia no tratamento da HP, fez-se um aumento progressivo e gradual da dosagem (27–30). Num dos esquemas mais utilizados iniciou-se o tratamento com 2,5 mg à noite durante uma semana, incrementando-se depois para 2 tomas diárias durante 24 dias e, por fim, elevou-se a dose de cada toma para 5 mg por mais 6 semanas. Este tipo de esquema terapêutico, por utilizar um máximo de 10 mg/ dia, dose inferior à normalmente utilizada na bexiga hiperativa, e por se basear num aumento gradativo da dose, diminui a incidência dos efeitos secundários, não parecendo comprometer a eficácia nem a adesão do doente (30). O efeito secundário mais comum foi a xerostomia, ocorrendo na grande maioria dos pacientes, sendo que mesmo assim não foi motivo de descontinuação do tratamento. Outros menos comuns foram retenção urinária, sonolência e cefaleias.

No que diz respeito à eficácia, os pequenos estudos realizados apontam para algum benefício em termos de qualidade de vida, com redução da hiperidrose em 70% dos doentes num estudo que incluiu 565 doentes com HP palmoplantar (30). Um outro estudo demonstrou

melhoria em 85% dos casos, numa amostra de 20 doentes com HP de localização incomum (27). Ainda um outro estudo em doentes em idade pediátrica com HP palmar, evidenciou que 85% das crianças tratadas com oxibutinina tiveram uma moderada a grande melhoria e 80% tiveram uma melhoria na qualidade de vida (2).

Contudo, pouco se sabe sobre a eficácia e segurança da oxibutinina a longo prazo, sendo necessário um maior investimento nesta área. Põe-se em hipótese que um dos efeitos secundários do uso continuado de anticolinérgicos seja o desenvolvimento de quadros demenciais. Os escassos estudos que foram realizados neste campo apresentam algumas limitações, nomeadamente o seguimento curto, a ausência de informação acerca do plano terapêutico realizado aquando da toma de anticolinérgicos e a falta de informação acerca dos antecedentes pessoais do doente, nomeadamente no que respeita a sinais e sintomas de demência. Um estudo realizado em 2015 pretendeu ultrapassar estas limitações, dedicando 10 anos de seguimento a 3 434 pacientes com mais de 65 anos tratados com anticolinérgicos. A terapêutica utilizada pela amostra foi devidamente descrita ao longo do tempo, sendo que os medicamentos mais utilizados foram os antidepressivos tricíclicos, antihistaminicos de 1ª geração e antimuscarínicos para o tratamento de disfunções miccionais. A percentagem de doentes que desenvolveu demência foi de 23%, estando o seu desenvolvimento estatisticamente associado à toma de anticolinérgicos por um período continuado superior a 3 anos, mesmo tendo havido posterior descontinuação. Apesar da parca evidência a este respeito, há que considerar muito bem o uso prolongado destes fármacos, principalmente em indivíduos com idades mais avançadas (31).

Apesar disto, a terapêutica anticolinérgica mostra-se como uma boa alternativa para indivíduos que não são bons candidatos cirúrgicos, quer pela sua idade ou comorbilidades, quer pela menor eficácia da ETS no tratamento da área afetada. Tem também a vantagem de não ser

uma terapêutica definitiva, podendo a sua ação ser revertida a qualquer momento caso o doente prefira optar pelo método cirúrgico, sendo uma boa ponte terapêutica até ao momento.

Para além dos anticolinérgicos existem ainda outras opções, embora menos populares. A clonidina, um antihipertensor que atua centralmente ao nível dos recetores α -adrenérgicos, atua na diminuição da transmissão do estímulo simpático. A sua utilização no tratamento da HP encontra-se muito pouco descrita, sendo que podem surgir sintomas como tonturas, xerostomia, obstipação, sedação e hipotensão. Já os antidepressivos, apesar de não terem qualquer tipo de indicação no tratamento da HP, mostraram-se úteis em determinados doentes cuja HP era despertada essencialmente por eventos precipitantes de ansiedade (18).

7.4. Toxina botulínica

Esta opção é considerada em diferentes pontos do esquema terapêutico, de acordo com o local afetado. Na HP axilar, como a iontoforese não é uma opção tão utilizada pelos motivos já referidos, muitas vezes é logo o passo seguinte à terapêutica tópica. Já na HP palmoplantar, situa-se em pé de igualdade com a iontoforese em muitos algoritmos (4).

7.4.1- Origem e composição

Produzida pela bactéria anaeróbia gram-positiva *Clostridium botulinum*, esta neurotoxina é uma poderosa substância com grande utilidade terapêutica. O *C. clostridium* produz sete exotoxinas distintas (A, B, C1 e C2, D, E, F e G), sendo que todas elas interferem com a transmissão neuronal. A toxina botulina (BTX) atua em 4 sítios diferentes: na junção neuromuscular, nos gânglios do sistema nervoso autónomo e nas terminações nervosas parassimpáticas e simpáticas pós-ganglionares que libertam acetilcolina. Em todos estes sítios, o seu mecanismo de atuação baseia-se na sua alta afinidade para se ligar a nível pré-sináptico nas terminações nervosas

colinérgicas, bloqueando a libertação de acetilcolina. Porém este efeito não é definitivo, desaparecendo com a renovação axonal e com a consequente reinervação das glândulas (32).

A toxina botulínica A é a mais potente, seguindo-se a B e a F. A A, a B e a E são as toxinas que geralmente provocam botulismo em humanos. Apenas as toxinas A (BTX-A) e B (BTX-B) estão disponíveis comercialmente.

A BTX-A é a mais utilizada na prática clínica. A sua composição terapêutica compreende um core proteico da neurotoxina associada a várias proteínas não tóxicas do tipo hemaglutininas e não-hemaglutininas que servem para estabilizar o core proteico, impedindo a sua degradação, juntamente com o excipiente. Quando administrada, esse core de 150-kDa dissocia-se, liga-se à proteína 2 pré-sináptica e entra na célula nervosa através de um processo de internalização. Posteriormente, dá-se a clivagem da proteína SNAP 25, no caso da BTX-A, e da proteína VAMP, no caso da BTX-B, que são proteínas essenciais para a fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular da terminação nervosa, impedindo, portanto, a exocitose do neurotransmissor (33).

Existem diferentes tipos de preparações de BTX-A: toxina onabotulínica do tipo A (BoNTA) de nome comercial Botox® e Botox Cosmetic®, toxina abobotulínica do tipo A, conhecida por Dysport®, toxina incobotulínica do tipo A, representada pela marca Xeomin®, e toxina rimabotulínica do tipo A, equivalente à Myobloc®. Todas elas se diferenciam em potência, tendo, por isso, também diferentes aplicações terapêuticas. Como tal, foram estabelecidos diferentes nomes comerciais para cada uma delas, de modo a reforçar as suas diferenças e a prevenir iatrogenia medicamentosa (33).

7.4.2 – Aplicação da toxina botulínica na hiperidrose

Atualmente BoNTA é a única forma de BTX-A aprovada pela FDA desde 2004 no tratamento da HP axilar em adultos. Contudo, é utilizada com sucesso em muitos outros tipos de HP, nomeadamente nas palmas, plantas, face, virilhas e couro cabeludo, havendo também relatos de eficácia e segurança em pacientes de idade pediátrica (1). Estudos demonstraram que, mesmo na ausência de resposta a antiperspirantes tópicos, a administração de BTX levava a uma diminuição de 75% na produção de suor (13).

A aplicação em pacientes com hiperidrose axilar é a mais comum. Normalmente são necessárias cerca de 50 unidades (U) de BoNTA por axila, sendo esta dose ajustada mediante a resposta do doente, distribuídas por múltiplas injeções intradérmicas. De modo a garantir uma boa cobertura e ação da toxina botulínica, são demarcados vários pontos, com distâncias de, normalmente, cerca de 1 a 2 cm um do outro. Esses pontos habitualmente são delineados previamente através da realização do teste de Minor, de modo a visualizar a área afetada e a planear os locais a injetar. O conteúdo de um frasco com 100 unidades de BoNTA é diluído, geralmente, em 4 ml de solução fisiológica a 0,9%, conseguindo-se assim uma concentração de 2,5 U para cada 0,1 mL. A seringa preferencialmente utilizada é de 0,5 mL ou de 1 mL com sistema de bloqueio e agulha de 30G de 4 mm, sendo introduzida na derme num ângulo de 45° de modo a que a quimio-desinervação seja feita nas glândulas écrinas (8,34). A resposta a este tratamento na HP axilar é extremamente satisfatória, tendo a eficácia da BTX-A sido demonstrada por vários estudos randomizados e controlados. Num estudo que incluiu 320 pacientes com hiperidrose axilar, Naumann et.al evidenciaram a diferença entre aqueles que foram submetidos a administrações de 50 unidades de BoNTA e aqueles que receberam placebo. No primeiro grupo, 4 semanas após o tratamento, 94% mostraram uma redução de

50% da produção de suor, ao passo que no segundo grupo apenas 36% tiveram este tipo de resposta.

Já na HP palmar e plantar, a dose necessária por palma é bem superior em relação à axilar, (100 a 150 unidades de BoNTA). As doses administradas variam com a área da superfície, mas também podem ser aumentadas caso não haja resposta às doses inicialmente utilizadas. Devido a uma menor difusão da toxina na pele glabra, o espaço entre as injeções geralmente é mais curto, cerca de 1 cm, sendo que muitas vezes são necessárias cerca de 40 a 50 administrações por zona (1). Na HP palmar, cerca de 100 unidades são diluídas em 3 a 4 mL de soro fisiológico a 0,9% para cada mão, enquanto na HP plantar se diluem 150 unidades em cerca de 6 a 8 mL de soro fisiológico (13).

Tanto na HP palmoplantar como na HP axilar, a diminuição da sudorese na região em questão inicia-se por volta do 3º ou 4º dia de tratamento, sendo atingido o pico máximo por volta do 1º mês. Embora a atuação inicial seja semelhante em ambas as regiões, o tempo de duração do efeito é menor na HP palmar, compreendendo um período de 4 a 5 meses, ao passo que na axilar este período é de cerca de 6 a 8 meses. Apesar disto, os intervalos de tempo entre novas administrações são muito variáveis de pessoa para pessoa, sendo a mesma que define quando necessita de recorrer novamente à administração de BTX-A por a produção de suor se ter tornado mais uma vez incomodativa e com repercussões no dia-a-dia. Intervalos inferiores a 16 semanas não são recomendados.

7.4.3. Desvantagens da terapêutica com BTX

Embora se mostre como uma solução promissora, a terapêutica com BTX-A também apresenta as suas contrapartidas, sendo uma delas o seu caráter temporário aliado ao custo elevado. A longo prazo é uma aposta muito pouco rentável do ponto de vista económico.

Outro grande problema é a dor associada à administração das injeções, principalmente nas mãos e nos pés, uma vez que estas regiões para além de necessitarem de um maior número de injeções, têm uma rica inervação cutânea. Como tal, várias soluções têm vindo a ser testadas para que este método se torne menos doloroso e conseqüentemente haja uma maior adesão por parte dos doentes. A solução mais simples, de baixo risco e custo é a da crioterapia, onde gelo e placas geladas são aplicadas antes do tratamento. Contudo, este método leva habitualmente a uma anestesia muito ligeira. Ainda dentro da crioterapia, aparelhos de crioanalgesia que emitem ar a baixas temperaturas podem ser utilizados com eficácia na redução da dor, porém o seu custo é elevado (35). Como tal, a aplicação de gelo antes do tratamento é a técnica mais utilizada, pelas razões óbvias, principalmente na axila. Em pacientes com maior sensibilidade à dor, pode aplicar-se associadamente, 30 a 60 minutos antes, um creme de lidocaína a 2,5%. Apesar de serem habitualmente suficientes quando o local de injeção é na axila, nas mãos outros métodos são necessários (13).

Um dos métodos mais utilizados é o bloqueio dos nervos mediano e ulnar. É dos procedimentos com maior sucesso e pode ser feito no consultório. Contudo, há que ter alguma precaução na sua realização e é necessária alguma experiência, uma vez que quando mal executada pode levar a lesão nervosa ou vascular. O anestésico (lidocaína a 1 ou 2%) é injetado na face anterior do punho entre o tendão do palmar longo e do flexor radial do carpo, anestesiando a porção radial da mão, sendo que a ulnar é anestesiada com uma injeção entre o processo estilóide da ulna e o tendão do flexor ulnar do carpo (36). Em 20 minutos ou pouco mais o efeito é sentido. Apesar de eficaz, a incapacidade que lhe está associada nas horas posteriores à anestesia é um impeditivo para muitos pacientes.

Em alternativa, outro bloqueio passível de ser realizado é o bloqueio de Bier. Neste método de bloqueio regional intravenoso para procedimentos rápidos do membro superior ou inferior,

grandes quantidades de soluções anestésicas locais são administradas por via endovenosa enquanto a circulação é ocluída por um duplo garrote (37). Neste procedimento há que ter em atenção para que o garrote não seja desinsuflado, de modo a que o anestésico não tenha efeitos sistémicos.

A anestesia através da vibração também tem ganho alguma relevância. Baseada na teoria de que a co estimulação de fibras nervosas através de estímulos não nociceptivos consegue mascarar a dor, um aparelho vibratório é colocado na parte palmar e dorsal da mão, perto do local de administração da toxina (38). Apesar de não resultar num procedimento completamente livre de dor, a sua perceção é diminuída, mostrando alguma eficácia. Contudo, o movimento gerado pela vibração mostra-se também um obstáculo, dificultando a precisão na administração das injeções.

A anestesia através da utilização do Dermojet ®, um aparelho que utiliza a pressão do ar para administrar lidocaína sem a utilização de agulhas também é um método já estudado, contudo a possibilidade de atingir profundidades superiores às desejadas, lesando nervos e vasos palmares superficiais, afastou este método. Por fim, a sedação também é feita em alguns doentes, embora raros, resultante da sua labilidade emocional e ansiedade (34).

7.4.4. Contraindicações da terapêutica com BTX

Como em grande parte dos tratamentos existem contraindicações, havendo indivíduos que não são candidatos a realizar tratamento. São excluídas mulheres a amamentar, grávidas e indivíduos com sensibilidade à toxina botulínica. É também de evitar em doenças do foro neuromuscular, nomeadamente miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert ou esclerose lateral amiotrófica. Pacientes com infeções sistémicas ou infeções no local das injeções devem apenas fazer o tratamento quando estas estiverem tratadas (34).

7.4.5. Efeitos secundários

Existem alguns efeitos secundários resultantes da administração de BTX-A a nível palmar podendo estar presentes logo após o tratamento: dor local, equimoses, edema e parestesias, desaparecendo normalmente até à 2ª semana após tratamento. De modo a atenuar estes efeitos, são geralmente colocadas placas de gelo sobre a área afetada por períodos de 15 minutos logo após o procedimento, podendo também recorrer-se à analgesia (13).

A perda de força nos músculos intrínsecos da mão, embora não ocorra sempre, pode acontecer, não estando a preensão palmar normalmente afetada, ao contrário da pinça digital (18). À semelhança dos outros efeitos secundários, também a força muscular se restabelece poucas semanas após a administração. Alguns estudos referem que diminuindo o número de unidades de BTX-A, assim como o volume administrado na eminência tenar pode diminuir os efeitos na força da preensão palmar (39).

7.4.6 – Eficácia a longo prazo e resposta imunológica

Como em qualquer terapêutica que exponha o organismo a proteínas estranhas, a produção de anticorpos contra as mesmas é um fenómeno que pode ocorrer aquando de sucessivas administrações. Como já foi referido, a BTX-A consiste num complexo proteico formado por uma neurotoxina de 150 kD e outras proteínas não tóxicas. Todas elas se apresentam como antigénios e, portanto, todas elas podem induzir uma resposta imune no organismo. Essa resposta quando é produzida em resposta à neurotoxina botulinica dá origem a anticorpos neutralizantes, responsáveis pela falência terapêutica nas administrações posteriores. Os anticorpos não-neutralizantes, produzidos em resposta às outras proteínas, apesar de não influenciarem diretamente o efeito terapêutico, aumentam a carga proteica e, conseqüentemente aumentam o risco de uma resposta imunogénica com a formação de novos

anticorpos. Com base nestes fundamentos teóricos, as preparações utilizadas atualmente têm uma carga proteica muito menor, tendo sido reduzida, embora não eliminada, a incidência de formação de anticorpos neutralizantes. Contudo, outros fatores influenciam a sua formação, nomeadamente a dose cumulativa, fator importante em condições que requerem cronicidade na administração de BTX-A, como é o caso da HP. Para além disto, doses altas em cada sessão e intervalos de tempo curtos entre as mesmas (inferiores a 3 meses) são também condicionantes de uma maior imunogenicidade (40).

Tendo em conta estes conceitos teóricos, um estudo levado que incluiu 207 pacientes tratados com BTX-A (50 U por axila) para a hiperidrose axilar teve um tempo de seguimento de 16 meses, analisando a segurança do tratamento e a sua eficácia, tendo em conta a formação de anticorpos neutralizantes. Ao fim dos 16 meses, apenas 1 seroconversão foi verificada e, não obstante este facto, a avaliação realizada ao paciente demonstrou eficácia do tratamento, assim como do tratamento subsequente (41).

7.5 Terapêutica cirúrgica

7.5.1 – Simpatectomia endoscópica torácica

Como já foi referido, a sudção é controlada pelo componente simpático do sistema nervoso autónomo. Do corno intermédio-lateral da medula espinhal originam-se os nervos simpáticos pré-ganglionares entre os segmentos T1 e L2 que se direcionam para cima e para baixo ao longo da cadeia simpática para fazerem sinapses com os neurónios pós-ganglionares nela presentes. As fibras simpáticas de T1 fazem o suprimento nervoso da cabeça, T2 do pescoço, T3 a T6 do tórax, T7 a T11 do abdómen e T12 a L2 dos membros inferiores. As mãos são inervadas através das fibras simpáticas dos segmentos espinhais de T2 a T3 (18). Seguindo este raciocínio chegou-se ao conceito de simpatectomia, procedimento através do qual se elimina a inervação simpática de determinada área corporal com uma finalidade terapêutica.

Desenvolvida por Kux et al por volta de 1940, só a partir do final da década de 80, início da de 90, com o desenvolvimento das técnicas de vídeo-cirurgia, se aperfeiçoou a técnica cirúrgica, surgindo assim a simpatectomia torácica endoscópica (ETS) (42). Este avanço veio possibilitar ao doente passar por um procedimento menos invasivo e com menor incidência de complicações, sendo esta a opção cirúrgica mais utilizada no tratamento da hiperidrose.

A ETS é realizada bilateralmente com anestesia geral e entubação endotraqueal de duplo lúmen para permitir o isolamento de cada um dos pulmões. Habitualmente os doentes são colocados numa posição semi-sentada a 45°, com os membros superiores abduzidos a 90°. Para que não haja dano do parênquima pulmonar na manipulação dos trocartes, o pulmão ipsilateral é colapsado através da suspensão temporária da sua ventilação e um pneumotórax é induzido através da insuflação de CO₂ a 8 mmHg na cavidade pleural, ajudando a uma completa retração do mesmo. São feitas entre 1 a 3 pequenas incisões intercostais. Num dos orifícios introduz-se

um instrumento com uma ótica acoplada a uma minicâmara de vídeo, de modo a que se veja com nitidez e boa iluminação as estruturas envolvidas. No outro, são introduzidos os instrumentos cirúrgicos necessários para a realização do procedimento (43). Uma terceira incisão por norma não é necessária, a não ser nos casos de hiperidrose axilar para melhor afastamento do pulmão ou quando existem extensas aderências pleurais ou dificuldade na identificação da cadeia simpática. 1,3-6,4% é a incidência descrita na literatura para a presença de adesões pleurais. A probabilidade de existirem aderências pleurais, estimada em 1,3 a 6,4%, aumenta com a idade e com a existência de história pessoal de patologia pulmonar, sendo um dado a explorar antes da cirurgia. A presença de aderências pleurais requer a sua lise, aumentando a probabilidade de ocorrência de fístula. Outro impedimento ao normal decorrer da cirurgia é a identificação de um lobo acessório da veia ázigos, podendo dificultar ou mesmo impedir a realização da ETS quando o cirurgião não está preparado para esta adversidade. A presença de bolhas apicais, situação predisponente à ocorrência de um pneumotórax espontâneo em jovens adultos é também uma situação que pode obrigar a uma terceira incisão para a sua ressecção (44).

A cadeia simpática geralmente é imediatamente visível por baixo da pleura parietal como uma linha vertical branca que percorre o colo das costelas. O local da sua ressecção dependerá do local afetado pela hiperidrose. Após a finalização do procedimento, é feita sucção para remoção do ar intratorácico e a ventilação do pulmão colapsado é retomada de modo a expelir o pneumotórax residual. Apenas quando o pulmão está totalmente insuflado é que os trocáteres são removidos e as incisões fechadas. O mesmo procedimento é realizado do lado contrário (43).

i) Nível de interrupção da cadeia simpática

Mediante a região anatômica afetada, a região da cadeia simpática alvo de deservação será diferente. Em 2011, a *Society of Thoracic Surgeons* (STS) fez uma revisão de mais de 400 estudos, chegando a algumas conclusões sobre os locais nos quais esta devia ser feita. No caso da hiperidrose palmar, existem duas opções. Nos doentes que estão dispostos a aceitar um maior risco em terem HC como complicação pós-operatória, de modo a atingirem um nível completo de anidrose ao nível das mãos, duas interrupções da cadeia são sugeridas, uma em R3 e outra em R4. Pelo contrário, se a opção mais segura for a pretendida, opta-se unicamente por uma interrupção em R4. Esta última opção tem como menos provável a ocorrência de HC, apesar do resultado final levar mais vezes a uma redução considerável da sudorese nas mãos, embora não completa. O mesmo se aplica no caso de haver hiperidrose palmo-plantar. Duas opções são propostas ao doente, baseadas nas mesmas premissas. Uma interrupção ao nível de R4 é mais segura, reduzindo as possibilidades de ocorrência de HC. Já em R4 e R5, os resultados são mais eficazes, embora a ocorrência de HC seja superior. No que diz respeito à ETS na HP axilar, esta é geralmente menos eficaz do que na HP palmar e apresenta maior taxa de arrependimento após a realização da cirurgia. Num estudo prospetivo randomizado realizado em 2008, todos os pacientes que foram submetidos a uma interrupção ao nível de R3/R4 vivenciaram uma grande incidência e severidade de HC, em contraste com pacientes que foram submetidos a uma interrupção unicamente em R4. Outro estudo evidenciou, por seu lado, que os doentes submetidos a interrupções em R5 não experienciavam nenhum grau de HC. Como tal, em doentes com HP axilar e palmar, palmar, axilar e plantar ou unicamente axilar, uma interrupção em R4 e R5 é a proposta.

Por seu lado, na HP craniofacial, uma deservação ao nível de R3 é a sugerida pela STS, ao invés de uma interrupção em R2 e R3, já que esta última está associada a uma maior

taxa de HC (6). Contudo, o procedimento mais efetuado ainda continua a ser a simpaticotomia ao nível de R2, embora também se faça ramicotomia em G2, ablação em G2 e ainda clipagem da porção inferior do gânglio cervico-torácico. Nestes casos é de extrema importância uma correta avaliação e ponderação, tendo em conta que a intervenção terá de ser sempre nos níveis mais altos da cadeia simpática, havendo um maior risco de ocorrência de síndrome de Horner e de HC. Para além do mais, é importante que se faça uma distinção entre HP craniofacial e Síndrome de Frey, uma sequela frequente da paratiroidectomia em que estímulos gustativos resultam num aumento da sudção ou rubor na face. Esta última patologia não tem indicação para realização de ETS (45).

ii) Nomenclatura - ETS

No que diz respeito à ETS, a nomenclatura utilizada na sua descrição é, muitas vezes, alvo de confusão, sendo utilizadas técnicas diferentes como sinónimas. Os termos simpatectomia e ganglionectomia dizem respeito à remoção ou ablação total de um segmento da cadeia simpática e/ou do gânglio. Já a simpaticotomia e a simpatotomia referem-se à interrupção ou secção da cadeia simpática. Existe ainda o termo bloqueio simpático, procedimento potencialmente reversível no qual são aplicados cliques a interromper a cadeia simpática ou são administradas injeções de anestésico. Por fim, pode ainda falar-se do termo simpatectomia seletiva, ocorrendo esta quando se faz a preservação da cadeia simpática, removendo apenas os *rami comunicante* (6).

Para além do desentendimento criado em torno destes termos, existem ainda outros pontos do procedimento que não estão bem definidos, sendo muitas vezes pouco claro como e onde o cirurgião interrompeu a cadeia simpática, tornando difícil a comparação de dados e resultados entre estudos. Para além do mais, as dificuldades cirúrgicas associadas à deteção dos gânglios alvo devido à existência não pouco comum de gordura mediastínica ou devido às

variações anatómicas ganglionares tornou imperioso que se uniformizasse a terminologia (42). Como tal a ISSS (*International Society on Sympathetic Surgery*) e a STS decidiram chegar a um consenso para definir uma nomenclatura que incluísse a localização da interrupção da cadeia e o modo como foi realizada. Essa nomenclatura tomou por ponto de referência a costela e indica se foram utilizados cliques, se a cadeia foi cauterizada, removida ou seccionada. A título de exemplo, se a interrupção foi feita acima da 5ª costela com cliques, a informação será *clipped R5, top* (6).

Como já foi referido, são diferentes as técnicas disponíveis hoje em dia tais como a electrocoagulação, criocoagulação, ablação com bisturi harmónico, destruição por radiofrequência ou laser e a utilização de cliques de titânio. A escolha da técnica depende da preferência do cirurgião, já que não foram encontradas diferenças em termos de eficácia, complicações no pós-operatório ou efeitos secundários (46). Entre os diferentes métodos salienta-se, devido às suas particularidades, o método do bloqueio por cliques. A utilização de cliques permite, teoricamente, uma reversibilidade do procedimento cirúrgico caso esta seja necessária devido à severidade das complicações pós-operatórias, nomeadamente a HC e a síndrome de Horner. Apesar do potencial de reversibilidade ser um ponto a favor deste método, pode também ser visto como uma desvantagem, tendo em conta que nalguns casos pode resultar num bloqueio ineficaz (46). Numa pequena percentagem de pacientes submetidos a este procedimento, o impulso simpático não é completamente interrompido com os cliques, levando ao seu descontentamento após a cirurgia por permanência dos sintomas iniciais (47).

Nem todos os indivíduos são candidatos à realização de uma ETS. Por norma, o recurso a esta opção cirúrgica é restrito aos casos em que todas ou quase todas as outras opções anteriormente faladas já foram exploradas. Para além disso os candidatos têm de ser jovens, muitos com menos de 25 anos, saudáveis (sem comorbilidades significativas associadas), com

um IMC apropriado (< 28), cujo início da HP se deu na infância ou adolescência e que não têm história de sudorese durante o sono. A inexistência de bradicardia (< 55 bpm em repouso) também é um ponto importante (6).

iii) Complicações

A ETS é, por norma, uma cirurgia pouco invasiva que acarreta poucas complicações que possam pôr a vida em risco. No pós-operatório imediato algumas das complicações que podem ocorrer são dor torácica, distúrbios neurológicos, pneumotórax, síndrome de Horner, hemorragia, alterações hemodinâmicas e enfisema subcutâneo. Quase todas elas são raras, à exceção da dor torácica, que é bastante comum e que tende a diminuir e a desaparecer após 4 semanas com o uso continuado de analgésicos. A existência de parestesias nos membros superiores ou no tórax geralmente é transitória, com a duração de cerca de 24 horas. Nalguns casos, a severidade da parestesia é maior, sendo que alguns doentes chegam a manifestar associadamente paralisia dos membros superiores. Mesmo nestes casos mais graves há, normalmente, reversão após fisioterapia durante 2 meses. Esta complicação pode ser evitada através de uma correta colocação do doente na mesa cirúrgica, já que uma hiperextensão do membro superior causa lesão reversível do plexo braquial, o que origina este sintoma (44). A existência de pneumotórax pós-cirúrgico também ocorre com alguma frequência, tanto pela sucção incompleta do ar insuflado como pela existência de uma pequena laceração no pulmão. Por norma, a quantidade de ar é pequena, sendo reabsorvida espontaneamente. Noutros casos mais raros, é necessário drenagem por um dia ou dois, estando descrito na literatura que ocorra em cerca de 0,4-2,3% dos casos (44). De modo a despistar esta condição, uma radiografia pós-cirúrgica é sempre realizada (48). A síndrome de Horner, apesar de acontecer numa pequena percentagem de procedimentos, cerca de 0,7% a 3%, é das complicações mais temidas. Acontece por lesão do gânglio cervicotorácico, sendo esta complicação evitada através da

realização dos procedimentos abaixo da 2ª costela para evitar o seu dano, apesar de ser sempre possível lesioná-lo indiretamente. Felizmente, é um efeito normalmente transitório e, quando permanente, uma das soluções é o encurtamento da pálpebra superior através de cirurgia plástica (48).

A ocorrência de hemorragia severa é uma complicação que, embora seja rara num procedimento minimamente invasivo como é a ETS, pode ocorrer. A sua ocorrência é de 0,3-0,5% na literatura, variando com a percepção de cada cirurgião sobre o limiar em que a quantidade de sangue perdida é considerada uma complicação. Pelo fato da ETS ser um procedimento minimamente invasivo, a capacidade para controlar grandes hemorragias não é muita, sendo quase sempre necessária a conversão para uma cirurgia aberta. A causa mais comum é a lesão de vasos intercostais aquando do procedimento, podendo também surgir no decorrer da lise de uma aderência pleural severa ou na inserção de trocáteres que perfuram outros órgãos, nomeadamente o miocárdio (30).

Por fim, o surgimento de quilotórax também pode ocorrer por manipulação dos espaços intercostais e lesão do ducto torácico ou dos seus ramos. É uma complicação rara, com poucos casos descritos (30).

Já no que diz respeito às complicações tardias, a HC e a gustativa mostram-se como as mais comuns. A hiperidrose gustativa é uma complicação que ocorre em 19,3% das ETS e manifesta-se na face após a presença de um estímulo gustativo, geralmente um alimento picante, como referido anteriormente.

Bradycardia permanente e nevralgia intercostal podem também ocorrer. Esta última condição, resultante da lesão dos nervos intercostais aquando da colocação das portas de acesso

ou por pressão direta durante o procedimento, pode ser evitada através da utilização de instrumentos mais flexíveis e mais pequenos (48).

Para além das complicações já referidas, a hiperidrose recorrente, com uma incidência variável entre 0% e 65% pode também constituir um problema. Esta grande variabilidade pode dever-se às diferenças entre as técnicas utilizadas, aos níveis alvo de interrupção na ETS, às definições utilizadas e à extensão do período de acompanhamento entre os diferentes estudos. A razão principal para a sua ocorrência é a realização de uma técnica cirúrgica inadequada que se poderá dever a variantes anatómicas da cadeia simpática, presença de aderências pleurais, presença de vasos que ocultam a cadeia simpática e de tecido adiposo em abundância. Para além disso, a possibilidade de uma reinervação também por fibras simpáticas ou outros nervos na região também se coloca (6). As variações anatómicas não são pouco comuns, principalmente nos níveis superiores, sendo raramente bilateralmente simétricas. Ramos ascendentes e descendentes adicionais para níveis mais altos e mais baixos são emitidos, principalmente a partir do 2º gânglio simpático. O ramo ascendente derivado do segundo gânglio é muitas vezes chamado de nervo de Kuntz. Este nervo envolve fibras simpáticas que atingem os ramos do plexo braquial sem passar pelo gânglio cervico-torácico, fonte principal de fibras pós-ganglionares para o membro superior. Chung et al. estudaram as variações anatómicas do nervo de Kuntz em cadáveres e encontraram-no bilateralmente em 48,1% e unilateralmente em 68,2%. Como tal, começou a recomendar-se cortar a pleura longitudinalmente sobre o arco costal, pelo menos cerca de 1,5 cm lateralmente ao tronco simpático de modo a certificar que o nervo é cortado e que não há recorrência da hiperidrose (49).

iv) Hiperidrose compensatória

A HC é definida como um aumento da sudação noutras áreas do corpo previamente não afetadas. É, como já foi dito, a complicação mais frequente da ETS, com uma percentagem de ocorrência entre 3 a 98% na literatura. Esta grande margem na incidência da HC poderá dever-se às diferenças nas populações estudadas, discrepâncias nos procedimentos cirúrgicos, assim como diferentes considerações daquilo que se classifica como HC. A sua classificação pode ser dividida em baixa, moderada ou severa, sendo o nível mais baixo quando a sudação é em pequenas quantidades, despoletada por temperatura elevada, exercício físico ou stress emocional. O suor não escorre, é tolerável e não obriga o doente a mudar de roupa, nem causa embaraço. Já a HC moderada é considerada quando a sudação ocorre em quantidades moderadas, dando origem a gotas que escorrem, não sendo necessária mudança da roupa. É provocada pela temperatura ambiente, stress psicológico ou exercício físico. Por fim, a HC intensa ocorre quando as quantidades de suor produzidas são grandes, despoletadas na presença de muito ou nenhum stress emocional, exercício físico ou aumento de temperatura. É embaraçosa e obriga a muda de roupa por vezes mais do que uma vez (6).

As regiões habitualmente mais afetadas são a região dorsal e o abdómen. Por vezes os membros inferiores, região lombar, cintura pélvica e região poplíteia também podem estar afetadas. Os sintomas podem iniciar-se logo após a ETS ou apenas meses mais tarde.

Tal como a fisiopatologia da HP, a fisiopatologia da HC é também desconhecida, havendo apenas teorias para explicar a sua ocorrência. Sabe-se que a sudação é controlada pelo hipotálamo ao nível da região pré-ótica, provavelmente através de mecanismos de *feedbacks* positivo e negativo envolvendo as vias eferentes simpáticas. Ao haver um bloqueio destas vias, o *feedback* negativo deixa de se exercer no hipotálamo, dando origem assim à HC, uma vez que os estímulos provenientes do hipotálamo não são refreados. Vários estudos têm mostrado que

quando o bloqueio se dá ao nível de T2, local onde há grande convergência de vias aferentes para o hipotálamo, a HC é mais pronunciada. (50). Outro ponto que se tem considerado é que quanto mais caudal e restrita for a ETS, menos casos de HC se observam. Contudo, esta teoria ainda se mantém muito controversa, principalmente devido à falta de precisão nos termos utilizados para diagnosticar a HC, assim como nas técnicas cirúrgicas utilizadas. Uma revisão feita através de 246 artigos desde 1999 a 2006 não suportou esta teoria, concluindo que não haveria associação. Outro estudo randomizado, realizado em 2013, chegou a esta mesma conclusão, através da comparação de uma interrupção em T3-T4 e entre T2-T4 em 116 doentes (51).

Existe uma vasta literatura em torno desta questão. Enquanto muitos estudos referem que quanto mais baixo ou restrito for o nível, menos ocorrência de HC e HC na forma severa haverá, outros estudos contrariam esta teoria, demonstrando a falta de evidência. Como tal, é um assunto que ainda necessitará de maior exploração no futuro (45).

Embora a origem da HC ainda não seja conhecida, já foram feitas algumas associações como sendo predisponentes para o seu surgimento. HP generalizada, idade avançada, IMC elevado, temperaturas ambiente altas e história familiar de hiperidrose são exemplos destas situações (52). Como tal, antes de submetidos à ETS, os doentes devem ser devidamente avaliados e, caso se aplique alguma destas condições, corretamente informados para que se pesem as vantagens e desvantagens.

Após o diagnóstico de HC, uma terapêutica tem que ser instituída de modo a que a HC não se torne um fator negativo na qualidade de vida do doente, tendo em conta que a sua melhoria era o motivo inicial para a realização da ETS. Várias medidas podem ser tomadas tanto a nível farmacológico como ao nível do estilo de vida. No que diz respeito ao estilo de vida, a perda de peso, caso seja necessária, é uma medida a ter em conta, uma vez que um IMC

elevado está associado a uma maior necessidade de produção de suor. Quanto à alimentação, a ingestão de comida estimula o sistema nervoso simpático para aumentar a produção de saliva. Nalguns tipos de micronutrientes esse estímulo pode tornar-se sistémico, estimulando também a produção de suor em todo o corpo. Alimentos a evitar são, portanto, o alho, a pimenta, alguns legumes, canela, chocolate, café, carne vermelha e todo o tipo de proteínas, entre outros. Como seria de esperar, também o meio ambiente no que diz respeito à temperatura, à ventilação e à humidade tem grande influência na exacerbação ou não das manifestações de HC. No que diz respeito ao tratamento farmacológico, as opções passam pelas mesmas oferecidas no tratamento da HP (50).

Já o tratamento cirúrgico, por seu lado, mostra-se como um desafio no campo da cirurgia torácica. Reinervação da cadeia simpática, remoção do clip e simpatectomia lombar são as opções alvo de estudo. Esta primeira opção baseia-se na premissa de que a HC ocorre por ausência de *feedback* negativo para o hipotálamo. Como tal, a sua restauração através da reinervação da cadeia simpática seccionada pode ser a solução para o desaparecimento da HC. Esta reconstrução nervosa faz-se utilizando enxertos de nervo sural ou de intercostal, sendo que em 51 pacientes a HC diminuiu de severidade em 81% e 29% referiram que não sofriam mais de HC. Esta opção mostra-se bastante promissora, contudo encontram-se algumas desvantagens a ela associadas, nomeadamente a necessidade de equipamento sofisticado, pessoal especializado e a possibilidade de reaparecimento do problema inicial, a hiperidrose primária (53). Outra das opções é a remoção do clip, quando foi utilizado este método na ETS, de modo a reverter um caso de HC severa ou síndrome de Horner. Apesar de se mostrar eficaz, a remoção dos cliques não produz imediatamente resultados, sendo estes apenas significativos ao fim de 6 meses da remoção. Um estudo realizado com 34 pacientes aos quais foram removidos os cliques, evidenciou que cerca de metade viram reduzida a severidade da HC, mantendo-se assim por longos anos e cerca de 40%, apesar desta redução, não voltaram ao seu padrão inicial de

hiperidrose. O porquê deste fenômeno continua a carecer de explicação, sendo os resultados contraditórios entre diferentes estudos (53,54). Num estudo, a conclusão foi a de que a lesão da cadeia simpática é tão grande após a utilização do clipe que não existe nenhuma hipótese de recuperação após 10 dias do procedimento (53). Os cliques causam dano permanente no nervo, não permitindo a sua regeneração ou transmissão de sinal nervoso (47). Como tal, a STS recomenda que a utilização de cliques para bloqueio da cadeia simpática seja classificada como um método irreversível, uma vez que nunca é certa a possibilidade da reinervação (6).

Já no que diz respeito à simpatectomia lombar endoscópica (ELS), esta não pode ser considerada uma opção cirúrgica para solucionar a HC, mas sim uma opção para o tratamento da HP plantar quando esta persiste após uma ETS ou quando surge *de novo*. Na verdade, a hiperidrose plantar melhora com a ETS em cerca de 65% dos casos. Contudo, num estudo recente, ao fim de dois anos, apenas 13,3% dos casos se mantinham. Para além disso, ao invés de se mostrar como uma solução, em alguns casos houve um agravamento da sudção a nível plantar, ou até mesmo um aparecimento desta sudção quando antes não existia. Apesar de se mostrar como uma opção, a ELS acarreta alguns riscos e complicações adicionais à ETS, nomeadamente um risco de disfunção ejaculatória, sendo por isso muito menos realizada em homens. O risco de HC é também consideravelmente maior em relação à ETS e, como tal, este ponto deve ser discutido com o paciente antes de ser tomada alguma decisão (50).

7.5.2 – Simpatectomia lombar retroperitoneal endoscópica

A ETS tem documentada uma eficácia de cerca de 15% na erradicação da hiperidrose plantar, uma percentagem muito menor quando comparada com a erradicação da hiperidrose palmar. Em 1950, foi desenvolvido um procedimento semelhante, a simpatectomia lombar. Contudo, devido aos seus frequentes efeitos secundários, como a neuralgia, a disfunção sexual nos homens e a HC, este procedimento não granjeou muitos adeptos e tem sido pouco utilizada.

Porém, na última década, a ELS tem vindo a ser cada vez mais explorada para o tratamento da HP plantar e, como tal, o aumento da experiência nesta área tem contribuído para que os seus efeitos secundários se tornem cada vez menos comuns.

A ELS consiste na ressecção ou bloqueio com cliques da cadeia simpática entre L2 e L4. Por norma, é realizada unicamente por via endoscópica, a não ser que alguma complicação obrigue à conversão para cirurgia aberta. Os acessos geralmente são 2, embora nalguns casos seja utilizado apenas um para atuar bilateralmente.

Uma revisão feita através de 9 artigos, todos eles realizados entre 2001 e 2011 em vários locais do globo, pretendeu apurar o nível de eficácia da ELS, os seus efeitos secundários e as técnicas utilizadas atualmente na realização da mesma. Todos os doentes foram submetidos a ELS, sendo que alguns já tinham sido submetidos anteriormente a uma ETS, mas não tinham tido resolução da sua HP plantar.

A eficácia da ELS foi devidamente comprovada em todos os estudos, sendo que num estudo com 63 pacientes, 96,6% conseguiram atingir um estado de anidrose. Em outro trabalho realizado no Brasil com 90 pacientes com hiperidrose plantar já submetidos a uma ETS, 87 experienciaram a eliminação por completo da sua hiperidrose plantar. Contudo, foram descritos efeitos secundários como HC, neuralgia pós-cirúrgica e, raramente, disfunção sexual temporária em homens. Principalmente devido a este último efeito, a grande maioria dos doentes submetidos a esta intervenção são mulheres, já que o objetivo da mesma é a melhoria da qualidade de vida do paciente e problemas de disfunção sexual exercem um grande impacto na vida diária do paciente. Já no que diz respeito à HC, esta surgiu na grande maioria dos estudos, com uma incidência variável, sendo que vários panoramas na sua origem foram detetados. Tanto ocorreu *de novo*, como persistiu ou se instalou de forma mais grave nos que dela já padeciam.

As técnicas cirúrgicas utilizadas são diversas, sendo necessária uma uniformização que permita otimizar o procedimento, levando assim a uma minimização dos seus efeitos secundários (55).

7.5.3. Técnicas cirúrgicas emergentes

Para além da ETS, outras técnicas cirúrgicas têm vindo a ganhar algum destaque atual, mostrando-se como alternativas com potencial interesse nalguns casos.

A curetagem por sucção consiste na utilização de um instrumento de artroscopia ou aparelho semelhante de modo a desbridar o tecido celular subcutâneo e excisar as glândulas sudoríparas aí existentes através de uma pequena incisão de 1 a 2 cm. Pode ser realizada com anestesia local, tendo uma maior aplicabilidade no tratamento da HP axilar. Contudo, os seus efeitos secundários e a sua baixa eficácia fazem com que não seja muito utilizada na prática clínica. Num ensaio clínico randomizado testou-se a curetagem por sucção e as injeções de BTX no tratamento da hiperidrose axilar e os pacientes envolvidos no estudo manifestaram uma forte preferência por este último método terapêutico (4). Noutro estudo realizado com cerca de 161 pacientes submetidos a curetagem por sucção, 36% dos mesmos mostraram-se descontentes com o resultado, devido aos efeitos secundários obtidos como hematomas, abscessos e necrose com necessidade de enxerto de pele. Existe ainda a possibilidade de se combinar a curetagem por sucção com a lipoaspiração tumescente, providenciando esta junção a vantagem de evitar a formação de cicatrizes inestéticas. Contudo, nem pela combinação de procedimentos a eficácia aumenta, havendo a descrição de recidivas em 40% dos 10 doentes submetidos à intervenção. A lipoaspiração tumescente mostrou-se particularmente eficaz no tratamento da bromidrose axilar, embora os seus efeitos secundários sejam um ponto desfavorável à sua realização. Hemorragias, dor, hematomas, infeções, seromas e lesões do plexo braquial são algumas das possibilidades (7).

Outra das técnicas emergentes é a utilização da ablação com laser da axila, com um propósito semelhante ao da curetagem por sucção. Apesar do potencial para oferecer uma solução permanente, os dados acerca desta opção são muito escassos, carecendo de avaliação a longo prazo. Em 2012, 21 pacientes foram submetidos num estudo ao tratamento de uma axila através deste método, enquanto a outra serviu como controlo. Efetivamente, foi notada uma redução da sudorese, embora não tenha havido diferença entre as axilas tratada e a não tratada. Como tal, foi sugerido um efeito placebo (2). Noutro estudo, foram tratados 17 pacientes com HP axilar com laser Nd-Yag subdérmico numa sessão de 30 minutos, ao fim da qual muito poucos efeitos secundários foram referidos. O estudo histológico comprovou o efeito ao nível das glândulas sudoríparas écrinas e o teste de Minor evidenciou uma redução de quase 75% na produção de suor em cerca de 60% dos pacientes. Após o tratamento, os resultados mantiveram-se durante cerca de 12 a 43 meses (56).

A utilização da energia de microondas para destruir as glândulas écrinas é uma tecnologia recentemente criada que tem demonstrado uma boa eficácia a longo prazo. A sua utilização baseia-se na premissa de que as microondas irão atingir a superfície da pele e a interface com o tecido celular subcutâneo, a uma profundidade onde se encontram as glândulas sudoríparas écrinas, geralmente entre 2 a 5 mm. Como as microondas são preferencialmente absorvidas por tecido com grande teor em água, ocorre uma centralização do calor proveniente da ação destas ondas nas glândulas sudoríparas ao invés da gordura envolvente. O aparelho utilizado é aprovado pela FDA para o tratamento da HP axilar, tendo como nome comercial *miraDry*. Apresenta um sistema de arrefecimento de modo a proteger a epiderme e a derme, assim como uma bomba de vácuo que permite afastar a pele das estruturas subjacentes e estabilizá-la durante o tratamento. Aos pacientes submetidos a este tratamento é aconselhada a toma de um anti-inflamatório não esteroide para evitar o edema e o desconforto no pós-operatório e é administrada anestesia local previamente à intervenção. Cada sessão demora

cerca de 20 a 30 minutos por axila, dependendo do tamanho da mesma e da energia utilizada. Posteriormente ao procedimento, a aplicação de gelo na região e a toma de um anti-inflamatório não esteroide durante três dias também é aconselhada, assim como alguma limitação da atividade física com os membros superiores. São recomendados dois tratamentos com intervalo de três meses (57).

Um estudo realizado por Hong e Lupin em 2012, que incluiu 31 pacientes, mostrou uma eficácia de 90% na redução da produção de suor que se manteve ao fim de 12 meses. Evidências histológicas corroboraram estes resultados, sendo visíveis sinais de destruição e redução da quantidade de glândulas sudoríparas ao fim de 6 meses (2,12). Contudo, estão descritas algumas complicações tais como edema transitório, desconforto, parestesias e distesias, rubor, hematomas e rarefação pilosa. Por ser uma opção recente, terão de ser recolhidos e explorados mais dados quanto à sua eficácia, potencialidade terapêutica, efeitos secundários e resultados a longo prazo. Todavia, os dados neste momento existentes apontam para a possibilidade da terapêutica com energia de microondas se tornar no futuro uma opção não invasiva, segura e permanente no tratamento da HP, principalmente na localização axilar (2).

8- Conclusão

A HP afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Embora com diferentes padrões, gravidade e impacto na vida do dia-a-dia, todos os indivíduos têm em comum, apesar de mais ou menos evidente, o transtorno que esta condição lhes causa nas diferentes áreas da sua vida. Embora com uma incidência calculada de 3% a nível mundial, sabe-se que este número está definido por defeito uma vez que remete apenas para os indivíduos que procuraram solução junto de um profissional de saúde para o seu problema. Como não é uma entidade clínica muito divulgada, muitas são as pessoas que dela padecem, sem possuírem a noção de que se trata de um distúrbio tratável e com diferentes opções ajustadas às necessidades de cada caso. Por outro lado, existe também algum desconhecimento por parte de alguns profissionais de saúde acerca desta entidade e do seu tratamento, ficando por explorar algumas opções que poderiam mostrar-se eficazes. Como tal, torna-se relevante a revisão e divulgação do tema diante dos profissionais de saúde.

O tratamento da HP é um tema com inovações atuais, suportadas por uma vasta literatura. Técnicas como a iontoforese, já utilizada no tratamento da HP há largas décadas são, hoje em dia, cada vez mais populares e acessíveis ao grande público, sendo fácil a aquisição dos aparelhos através da utilização da internet, por exemplo. A aplicação de BTX tem também ganho terreno nesta área, estando cada vez mais disponível como opção terapêutica, apesar do seu custo ainda elevado. Para além disso, têm vindo a ser exploradas novas técnicas, sendo de salientar a termólise das glândulas sudoríparas através de microondas, principalmente no tratamento da HP axilar. Este procedimento merece especial destaque por se mostrar extremamente eficaz no alcance da anidrose, através de uma prática simples e rápida, sem grandes riscos implicados e com efeitos não reversíveis. Contudo, por ainda ser recente, requer um suporte científico mais sólido.

Por fim, a simpatectomia, que inicialmente se realizava por via aberta e com uma elevada taxa de complicações. Com o desenvolvimento das técnicas endoscópicas, a simpatectomia torácica tornou-se um procedimento muito menos invasivo e o aperfeiçoamento da técnica, nomeadamente na evicção da lesão do gânglio cervicotorácico diminuiu a ocorrência de complicações. Apesar de não ser um procedimento recente, os estudos sobre a ETS continuam a ser realizados ano após ano, muitos deles abordando um dos seus efeitos secundários mais comuns: a hiperidrose compensatória. A HC é uma das principais causas pelas quais a realização da ETS é tão ponderada, uma vez que pode causar mais dano ao doente do que a própria patologia inicial. Como tal, grande parte da literatura que recai sobre o estudo da ETS pretende estudar formas de minimizar a incidência da HC. Apesar disso, a ETS é uma opção à qual muitos pacientes acabam por recorrer, mostrando bastante satisfação com os resultados, mesmo quando afetados por HC.

Em suma, atualmente existe um vasto leque terapêutico no tratamento da HP, tendo a decisão acerca do método a aplicar que ser tomada de acordo com diversos fatores, como o impacto na qualidade de vida, a zona e o número de regiões afetadas, a eficácia de terapêuticas prévias e os recursos económicos e características individuais dos doentes.

9 – Referências Bibliográficas

1. Hill S, Glade D. Hyperhidrosis -A Review of Primary Hyperhidrosis and its Current Management. *Clin Dermatology*. 2012;6:19–24.
2. Brown AL, Gordon J, Hill S. Hyperhidrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(4):460–5.
3. Skroza N, Bernardini N, la Torre G, la Viola G, Potenza C. Correlation between dermatology life quality index and minor test and differences in their levels over time in patients with axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin type A. *Acta Dermatovenerologica Croat*. 2011;19(1):16–9.
4. Benson R a, Palin R, Holt PJE, Loftus IM. Diagnosis and management of hyperhidrosis. *BMJ*. 2013;347(November):f6800.
5. Mahendiran S, Burkhart CN, Burkhart CG. Hyperhidrosis: A Review of a Medical Condition. *Open Dermatol J*. 2009;3(1):195–7.
6. Cerfolio RJ, De Campos JRM, Bryant AS, Connery CP, Miller DL, DeCamp MM, et al. The Society of Thoracic Surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. Elsevier Inc.; 2011;91(5):1642–8.
7. Hoorens I, Ongenaes K. Primary focal hyperhidrosis: Current treatment options and a step-by-step approach. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26(1):1–8.
8. Bellet JS. Diagnosis and Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis in Children and Adolescents. *Semin Cutan Med Surg*. Elsevier Inc.; 2010;29(2):121–6.

9. Baumgartner FJ, Reyes M, Sarkisyan GG, Iglesias A, Reyes E. Thoracoscopic sympathectomy for disabling palmar hyperhidrosis: A prospective randomized comparison between two levels. *Ann Thorac Surg*. Elsevier Inc.; 2011;92(6):2015–9.
10. Sweat and Odor [document on the Internet]. International Hyperhidrosis Society. [cited 2015 Nov 13]. Available from: <http://www.sweathelp.org/home/sweat-and-odor.html>
11. Müller C, Berensmeier a., Hamm H, Dirschka T, Reich K, Fischer T, et al. Efficacy and safety of methantheline bromide (Vagantin®) in axillary and palmar hyperhidrosis: Results from a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(10):1278–84.
12. Hong HCH, Lupin M, O’Shaughnessy KF. Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. *Dermatologic Surg*. 2012;38(5):728–35.
13. Doft M a., Hardy KL, Ascherman J a. Treatment of Hyperhidrosis With Botulinum Toxin. *Aesthetic Surg J*. 2012;32(2):238–44.
14. Sakiyama BYP, Monteiro TV, Ishy A, Milanez De Campos JR, Kauffman P, Wolosker N. Quantitative assessment of the intensity of palmar and plantar sweating in patients with primary palmoplantar hyperhidrosis. *J Bras Pneumol*. 2012;38:573–8.
15. Ishy A, de Campos JRM, Wolosker N, Kauffman P, Tedde ML, Chiavoni CR, et al. Objective evaluation of patients with palmar hyperhidrosis submitted to two levels of sympathectomy: T3 and T4. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(4):545–8.
16. Akbar TM, Saqib MA, Fahim S, Nasir M, Nabi H. Efficacy and safety of tap water iontophoresis for palmoplantar hyperhidrosis. *J Pakistan Assoc Dermatologists*. 2013;23(3):304–9.

17. Sweaty Armpits [document on the Internet]. International Hyperhidrosis Society. [cited 2015 Nov 13]. Available from: <http://www.sweathelp.org/where-do-you-sweat/sweaty-armpits.html>
18. Walling HW, Swick BL. Treatment options for hyperhidrosis. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(5):285–95.
19. Mackenzie a., Burns C, Kavanagh G. Topical glycopyrrolate for axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):473–88.
20. Choi YH, Lee S-J, Kim DW, Lee WJ, Na GY. Open Clinical Trial for Evaluation of Efficacy and Safety of a Portable “Dry-Type” Iontophoretic Device in Treatment of Palmar Hyperhidrosis. *Dermatologic Surg*. 2013;39(4):578–83.
21. Pariser DM, Ballard A. Iontophoresis for Palmar and Plantar Hyperhidrosis. *Dermatol Clin*. Elsevier Inc; 2014;32:491–4.
22. Iontophoresis [document on the Internet]. International Hyperhidrosis Society. Available from: <http://www.sweathelp.org/hyperhidrosis-treatments/iontophoresis.html>
23. McAleer MA, Collins P. A study investigating patients’ experience of hospital and home iontophoresis for hyperhidrosis. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:342–4.
24. Andrade PC, Uscello J de FM, Flores GP, Miot HA. Use of iontophoresis or phonophoresis for delivering onabotulinumtoxinA in the treatment of palmar hyperhidrosis: a report on four cases. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1243–6.

25. Chia HY, Tan ASL, Chong WS, Tey HL. Efficacy of iontophoresis with glycopyrronium bromide for treatment of primary palmar hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(9):1167–70.
26. Gordon JRS, Hill SE. Update on pediatric hyperhidrosis. *Dermatol Ther.* 2013;26(6):452–61.
27. Teivelis MP, Wolosker N, Krutman M, Kauffman P, De Campos JRM, Puech-Leao P. Treatment of uncommon sites of focal primary hyperhidrosis: experience with pharmacological therapy using oxybutynin. *Clinics.* 2014;69(9):608–14.
28. Wolosker N, De Campos JRM, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg. Elsevier Inc.;* 2012;55(6):1696–700.
29. Wolosker N, de Campos JRM, Kauffman P, Yazbek G, Neves S, Puech-Leao P. Use of oxybutynin for treating plantar hyperhidrosis. *Int J Dermatol.* 2013;52(5):620–3.
30. Wolosker N, Krutman M, Campdell TPDAC, Kauffman P, de Campos JRM, Puech-Leão P. Oxybutynin treatment for hyperhidrosis : a comparative analysis between genders. *Einstein (São Paulo).* 2012;10(4):405–8.
31. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia Shelly. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401–7.
32. Kedlaya D, Lorenzo C. Botulinum Toxin.pdf. [document on the Internet]. Medscape. 2014 [updated 2014, Feb 07; cited 2015 Nov 12]Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/325451-overview>.

33. Nigam P, Nigam A. Botulinum Toxin. *Indian J Dermatol.* 2010;55(1):8–14.
34. Reis GMD Dos, Guerra ACS, Ferreira JPA. Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. *Rev Bras Cir Plástica.* 2011; 26 (4):582-590
35. Güleç AT. Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs. in normal saline for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: A double-blind, randomized, comparative preliminary study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(3):314–8.
36. Campanati A, Giuliadori K, Giuliano A, Martina E, Ganzetti G, Marconi B, et al. Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A: Results of a pilot study based on a novel injective approach. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(8):691–7.
37. Glaser AD. Botulinum Toxin in the management of focal hyperhidrosis. In: Benedetto A, editor. *Botulinum Toxins in Clinical Aesthetic Practice.* Second. 2011. p. 282.
38. Sharma P, Czyz CN, Wulc AE. Investigating the Efficacy of Vibration Anesthesia to Reduce Pain From Cosmetic Botulinum Toxin Injections. *Aesthetic Surg J.* 2011;31(8):966–71.
39. Mannava S, Mannava K a., Nazir OF, Plate JF, Smith BP, Koman LA, et al. Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum neurotoxin A. *J Hand Surg Am. Elsevier Inc.;* 2013;38(2):398–400.
40. Lecouflet M, Leux C, Fenot M, Célerier P, Maillard H. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary palmar hyperhidrosis: A study of 28 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1083–7.

41. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: A prospective study. *Arch Dermatol.* 2003;139(June):731–6.
42. Krasna MJ. The role of surgical treatment of hyperhidrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(8):717–8.
43. Bell D, Jedynek J, Bell R. Predictors of outcome following endoscopic thoracic sympathectomy. *ANZ J Surg.* 2014;84(1-2):68–72.
44. De Andrade Filho LO, Kuzniec S, Wolosker N, Yazbek G, Kauffman P, Milanez De Campos JR. Technical difficulties and complications of sympathectomy in the treatment of hyperhidrosis: An analysis of 1731 cases. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(4):447–53.
45. Hashmonai M, Cameron AEP, Licht PB, Hensman C, Schick CH. Thoracic sympathectomy: a review of current indications. *Surg Endosc.* Springer US; 2015;
46. Inan K, Goksel OS, Uçak A, Temizkan V, Karaca K, Ugur M, et al. Techniques, Thoracic Endoscopic Surgery for Hyperhidrosis: Comparison of Different Techniques. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55:1–4.
47. Miller DL, Bryant AS, Force SD, Miller JI. Effect of sympathectomy level on the incidence of compensatory hyperhidrosis after sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* The American Association for Thoracic Surgery; 2009;138(3):581–5.
48. Kravarusic D, Freud E. Thoracoscopic sympathectomy ganglia ablation in the management of palmer hyperhidrosis: A decade experience in a single institution. *African J Paediatr Surg.* 2012;9(2):143–7.

49. Kauffman P, Campos JRM De, Wolosker N, Kuzniec S, Jatene FB, Leão PP. Simpatectomia cervicotorácica videotorascópica: experiência de 8 anos. *J vasc bras.* 2003;2(2):98–104.
50. Lyra RDM, de Campos JRM, Kang DWW, Loureiro M de P, Furian MB, Costa G, et al. BTSS Guidelines. *J Bras Pneumol.* 2008;34(11):967–77.
51. Cai S, Huang S, An J, Li Y, Weng Y, Liao H, et al. Effect of lowering or restricting sympathectomy levels on compensatory sweating. *Clin Auton Res.* 2014;24(3):143–9.
52. Gunn TM, Davis DM, Speicher JE, Rossi NP, Parekh KR, Lynch WR, et al. Expanded level of sympathetic chain removal does not increase the incidence or severity of compensatory hyperhidrosis after endoscopic thoracic sympathectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Elsevier Inc.; 2014; 148(6):2673–6.
53. Stefaniak T, Cwigoń M, Łaski D. In the Search for the Treatment of Compensatory Sweating. *Sci World J.* 2012;1–5.
54. Sugimura H, Spratt EH, Compeau CG, Kattail D, Shargall Y. Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis: long-term results and reversibility. *J Thorac Cardiovasc Surg.* The American Association for Thoracic Surgery; 2009;137(6):1370–8.
55. Seaders D. Safety and Efficacy of Lumbar Sympathectomy for Plantar Hyperhidrosis : A Systematic Review. [dissertation] School of Physician Assistant Studies; 2012.
56. Singh S, Davis H, Wilson P. Axillary hyperhidrosis: A review of the extent of the problem and treatment modalities. *Surg.* Elsevier Ltd; 2015;13(5):279–85.

57. Jacob C. Treatment of hyperhidrosis with microwave technology. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32(March):2–8.