

FLÁVIO ROBERTO GARBELINI DE OLIVEIRA

**Análise morfométrica de neurônios de gânglios
simpáticos torácicos de pacientes com e sem
hiperidrose primária palmar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. José Ribas Milanez de
Campos

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

© reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Flávio Roberto Garbelini de

Análise morfométrica de neurônios de gânglios simpáticos torácicos de
pacientes com e sem hiperidrose primária palmar / Flávio Roberto Garbelini de
Oliveira. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: José Ribas Milanez de Campos.

Descritores: 1.Hiperidrose/cirurgia 2.Hiperidrose/fisiopatologia 3.Gânglios
simpáticos/cirurgia 4.Morte encefálica 5.Apoptose 6.Colágeno 7.Elastina
8.Sudorese 9.Cirurgia torácica vídeoassistida/métodos

USP/FM/DBD-359/13

Dedicatória

Aos meus pais Carlos e Ancila, pela grande oportunidade nos estudos, pelos ensinamentos de caráter e honestidade, sempre constantes em nossas vidas, sem os quais este momento impar seria impossível.

A minha esposa Christina, meus filhos Gabriela e João Pedro, por toda a paciência, amor, carinho e compreensão nesta jornada que trilhamos juntos.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Ribas Milanez de Campos, homem incansável, um dos maiores incentivadores dos alunos, residentes e doutorandos na busca pelo conhecimento. Por ter me orientado a seguir os caminhos da cirurgia torácica.

Ao Dr Hélio Poço Ferreira, amigo, colega de trabalho, que me acolheu em Araçatuba. Pelas inúmeras cirurgias dessa tese, e por tantas outras.

Ao meu instrumentador Luís Claudio Padilha, pelo companheirismo e ajuda nas cirurgias.

Ao Dr Luiz Alberto Veronesse, patologista, que me incentivou e ajudou no preparo dos materiais dessa tese.

Ao Mauricio Alcantara de Lima, pela presteza no preparo das lâminas de patologia nos casos realizados em Araçatuba.

Ao Pedro Miranda de Carvalho, pela ajuda na fase inicial.

Ao Dr Neivio José Mattar, pela permissão do Instituto de Patologia de Araçatuba, em participar desse trabalho.

A Prof^a. Dra. Vera Luiza Capelozzi pela excelente coordenação na área de Anatomia Patológica, fator primordial dessa tese.

Ao Dr Edwin Roger Parra Cuentas pela ajuda na interpretação das lâminas e ensinamentos na área de patologia.

Ao Dr Nabor Bezerra de Moura Júnior, pelo incansável trabalho de captação dos casos-controle.

A Rosângela Monteiro, pela grande ajuda nos estudos preliminares e durante a tese.

Ao Dr Fabio Biscegli Jatene, por ter me ensinado o que é liderança, no período de residência em Cirurgia Torácica no InCor- FMUSP.

Ao Aristides Tadeu Correia, pela ajuda no difícil trabalho de estatística.

Ao Dr Nelson Wolosker, pela ajuda na revisão da tese.

Ao Dr Maurilio Albertino de Castro, pelo incentivo a tese.

A Marilena Ninomiya, companheira na administração do Hospital Unimed Araçatuba, que em minhas ausências soube conduzir nossa administração com liderança e habilidade.

A equipe do Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a Kely Cristina Soares Bispo na preparação das lâminas e a Sandra de Moraes Fernezlian na preparação da técnica de imuno-histoquímica.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”

José de Alencar

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS**LISTA DE FIGURAS****LISTA DE TABELAS****LISTA DE GRÁFICOS****RESUMO****SUMMARY**

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Objetivos.....	5
2	REVISÕES DA LITERATURA.....	7
2.1	Anatomia.....	8
2.2	Epidemiologia.....	10
2.3	Fisiologia do sistema respiratório.....	11
2.4	Fisiopatologia.....	12
2.5	Diagnóstico.....	13
2.6	Tratamentos.....	14
2.6.1	Tratamento tópico.....	15
2.6.2	Iontoforese.....	15
2.6.3	Toxina botulínica.....	16
2.6.4	Tratamentos sistêmicos.....	16
2.6.5	Tratamento cirúrgico.....	17
3	MÉTODOS.....	25
3.1	Desenho da pesquisa.....	26
3.2	Tamanho da amostra.....	26
3.3	Exérese dos gânglios simpáticos.....	28
3.4	Técnica cirúrgica empregada nos pacientes do grupo I- Hiperidrose e grupo II- Controle.....	30
3.5	Critérios de inclusão.....	31
3.6	Critérios de não inclusão.....	32
3.7	Análises das células ganglionares.....	33
3.7.1	Morfologia.....	33
3.7.2	Estereologia.....	33
3.7.3	Avaliação da apoptose.....	34
3.7.4	Análise do sistema colágeno/elastina nos gânglios simpáticos.....	36

3.8	Estatística.....	38
3.8.1	Análise estatística descritiva.....	38
3.8.2	Análise estatística inferencial.....	38
4.	RESULTADOS.....	39
4.1	Sexo.....	40
4.2	Idade.....	41
4.3	Estereologia.....	41
4.4	Caspase.....	44
4.5	Picrosírius.....	46
4.6	Resorcina-Fucsina de Weigert.....	48
4.7	Reação do TUNEL.....	49
5	DISCUSSÃO.....	51
6	CONCLUSÕES.....	56
7	ANEXOS.....	58
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
9	APÊNDICE.....	79

µg	Micrograma
µm	Micrômetro
α	Alfa
AVC	Acidente Vascular Cerebral
cm²	Centímetro quadrado
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Co₂	Gás carbônico
CTVA	Cirurgia torácica videoassistida
DNA	Ácido desoxirribonucleico
F	Feminino
Fig	Figura
G3	Terceiro gânglio simpático torácico
H&E	Hematoxilina e Eosina
IMC	Índice de Massa Corporal
IHQ	Imuno-histoquímica
InCor	Instituto do Coração
IQ	Intervalo Interquartil
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
M	Masculino
min	Minuto

mm	Milímetro
OPO-HC	Organização de Procura de Órgãos do Hospital das Clínicas
SPSS	Pacote estatístico para as ciências sociais (statistical package for the social sciences)
TUNEL	Terminal deoxinucleotidil transferase (TdT) – mediated d-UTP nick end-labelling

Figura 1.	Localização da cadeia simpática.....	9
Figura 2.	Variação anatômica do nervo de Kuntz e ramos comunicantes.....	10
Figura 3.	Esquema das sinapses colinérgicas e adrenérgicas.....	12
Figura 4.	Terceiro gânglio simpático torácico.....	30
Figura 5.	Fotos mostrando as células ganglionares no gânglio simpático torácico, coradas pela H&E, aumento de 400 x.....	43
Figura 6.	Fotos mostrando as células ganglionares no gânglio simpático torácico, coradas pela H&E, aumento de 400 x.....	45
Figura 7.	Fotos mostrando as fibras do colágeno tipo I e III no gânglio simpático torácico, coradas pela técnica Imuno-histoquímica do Picrosírius, aumento de 400 x.....	47
Figura 8.	Fotos mostrando as fibras elásticas no gânglio simpático torácico, coradas pela técnica Imuno-histoquímica da Resorcina-Fucsina de Weigert, aumento de 400 x.....	48
Figure 9.	Reação do TUNEL: Fotos mostrando o gânglio simpático torácico corado pela Reação do TUNEL, aumento 400 x.....	49

Gráfico 1.	Distribuição por Sexo.....	40
Gráfico 2.	Distribuição por Idade.....	41
Gráfico 3.	Estereologia: Quantificação das células ganglionares no gânglio simpático.....	42
Gráfico 4.	Caspase: Quantificação da apoptose das células ganglionares no gânglio simpático.....	44
Gráfico 5.	Picrosírius: Quantificação de fibras do colágeno tipo I e III, no gânglio simpático.....	46

Tabela 1.	Média, desvio padrão e resultado do teste t de Student - projeto piloto.....	27
Tabela 2.	Tamanho da amostra.....	27
Tabela 3.	Dado demográfico: Sexo.....	59
Tabela 4.	Dado demográfico: Idade).....	59
Tabela 5.	Distribuição das células ganglionares nos grupos I e II (Estereologia)	60
Tabela 6.	Distribuição das células em apoptose nos grupos I e II (Caspase).....	60
Tabela 7.	Distribuição das de fibras do colágeno tipo I e III, nos grupos I e II (Picrosírius).....	61
Tabela 8.	Grupo I: Hiperidrose-tabela geral.	62
Tabela 9.	Grupo II: Controle- tabela geral.....	64

Oliveira FRG. *Análise morfométrica de neurônios de gânglios simpáticos torácicos de pacientes com e sem hiperidrose primária palmar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: A hiperidrose primária consiste em uma sudorese excessiva em regiões limitadas do corpo. A simpatectomia torácica videotoracoscópica é um dos tratamentos propostos para a hiperidrose primária palmar, aliando alto sucesso terapêutico com baixo risco. A fisiopatologia da hiperidrose primária ainda não está totalmente esclarecida. **Objetivos:** Analisar as características morfométricas dos gânglios simpáticos torácicos (G3), removidos cirurgicamente de pacientes portadores de hiperidrose palmar. Como controle foram utilizados os gânglios simpáticos, removidos no mesmo nível (G3), de pacientes doadores de órgãos por morte encefálica, sabidamente sem hiperidrose. Foram estudadas a estereologia e a apoptose celular e as fibras do sistema colágeno /elastina da matriz extracelular. **Métodos:** Estudo transversal, no qual foram incluídos 40 gânglios simpáticos torácicos (G3) removidos do hemitórax esquerdo, provenientes de pacientes com hiperidrose palmar (Grupo I), submetidos à simpatectomia videotoracoscópica, e 14 gânglios simpáticos de pacientes controle sabidamente sem hiperidrose (Grupo II), removidos por esternotomia mediana. **Resultados:** Em relação ao sexo, a proporção de mulheres e homens foi de 30:10, no Grupo I, e 7:7 no Grupo II, com $p = 0,103$. A idade no Grupo I, variou de 10 a 42 anos, com uma média de $23,73 (\pm 7,51)$ e no Grupo II variou de 17 a 68 anos, com uma média de $37,57 (\pm 16,65)$, apresentando um $p = 0,009$. A média das células ganglionares nos pacientes do Grupo I foi de $14,25 (\pm 3,81)$ e no Grupo II foi de $10,65 (\pm 4,93)$ com $p = 0,007$. A média das células ganglionares coradas pela caspase (apoptose) no Grupo I foi de $2,37 (\pm 0,79)$ e no Grupo II foi de $0,77 (\pm 0,28)$ com $p < 0,001$. A mediana da área de colágeno corada pelo Picrosírius no Grupo I foi de 0,80 IQ (0,08-1,87) e no Grupo II foi de 2,36 IQ (0,49-5,98) com $p = 0,061$. **Conclusões:** Os pacientes portadores de hiperidrose primária palmar apresentam um maior número de células ganglionares no gânglio simpático, em relação aos do grupo controle. Há um número maior de células ganglionares simpáticas em apoptose na hiperidrose. Os pacientes portadores de hiperidrose apresentam menos colágeno no gânglio simpático.

Descritores: Hiperidrose/cirurgia; Hiperidrose/fisiopatologia; Gânglios simpáticos/cirurgia; Morte encefálica; Apoptose; Colágeno; Elastina; Sudorese; Cirurgia torácica vídeoassistida/métodos.

Summary

Oliveira FRG. *Morphometric analysis of thoracic sympathetic ganglion neurons of patients with and without primary palmar hyperhidrosis* (thesis). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Introduction: Primary hyperhidrosis consists of excessive sweating in small areas of the body. The video-assisted thoracic sympathectomy is one of the suggested treatments for primary palmar hyperhidrosis, which combines high therapeutic success with low risk. The pathophysiology of primary hyperhidrosis is not fully understood yet. **Objectives:** Analyzing the morphometric characteristics of the thoracic sympathetic ganglion (G3) surgically removed from patients with palmar hyperhidrosis. The sympathetic ganglion removed at the same level (G3) from patients who are organ donors after brain death and who did not have hyperhidrosis were used as control. Stereology and cellular apoptosis, as well as the fibers of the collagen/elastin system of the extracellular matrix were subjected to scrutiny. **Methods:** Cross-sectional study, which included 40 thoracic sympathetic ganglion (G3) removed from the left hemithorax of patients who have palmar hyperhidrosis (Group I) and underwent video-assisted thoracoscopic sympathectomy, and also 14 sympathetic ganglion from control patients who did not have hyperhidrosis (Group II), which were removed with median sternotomy. **Results:** In regards to gender, the proportion of women to men was 30:10 in Group I and 7:7 in Group II, with $p = 0.103$. The age Group I ranged from 10 to 42 years, with an average of 23.73 (± 7.51) years and in Group II, from 17 to 68 years, with an average of 37.57 (± 16.65) years, with $p = 0.009$. The average of ganglion cells in Group I was 14.25 (± 3.81) and in Group II, 10.65 (± 4.93) with $p = 0.007$. The average ganglion cells stained by Caspase (apoptosis) in Group I was 2.37 (± 0.79) and in Group II, 0.77 (± 0.28) with $p = 0.001$. The median collagen area by Picrosirius in Group I was 0.80 IQ (0.08-1.87) and in Group II, 2.36 IQ (0.49-5.98) with $p = 0.061$. **Conclusions:** Patients with primary palmar hyperhidrosis have an increased number of ganglion cells in the sympathetic ganglion in comparison to the control group. There are a higher number of sympathetic ganglion cells in apoptosis in hyperhidrosis. Patients with hyperhidrosis have less collagen in sympathetic ganglion.

Descriptors: Hyperhidrosis/surgery; Hyperhidrosis/physiopathology; Ganglia, sympathetic/surgery; Brain death; Apoptosis; Collagen; Elastin; Sweating; Thoracic surgery, video-assisted/methods.

1. Introdução

Hiperidrose primária consiste em uma sudorese excessiva em regiões limitadas do corpo, muitas vezes desencadeada por situações emocionais. A simpatectomia torácica videotoracoscópica é um dos tratamentos propostos para a hiperidrose primária palmar, aliando alto sucesso terapêutico com baixo risco.^{1,2}

A incidência da hiperidrose depende do clima e de outras definições subjetivas. A hiperidrose primária idiopática tem uma prevalência de 2,8% nos Estados Unidos, segundo Strutton DR et al.³, e de 4,9%, na China segundo Tu YR et al.⁴ Ocorre predominantemente em adolescentes e adultos jovens, sendo distribuída igualmente entre os sexos. Os sintomas tendem a apresentar uma característica de acordo com a localização da hiperidrose: a hiperidrose palmar inicia-se na criança, a axilar na adolescência e a craniofacial no adulto, segundo Kao MC et al.⁵ Os dados epidemiológicos são escassos e inadequados⁶ e o fator familiar está claramente envolvido na etiologia da hiperidrose, pois 50% dos pacientes têm parentes com hiperidrose.⁷

A fisiopatologia da hiperidrose primária ainda não está totalmente esclarecida.^{8,9} A hiperidrose primária é uma condição na qual as glândulas sudoríparas das mãos, pés, axilas, secretam grande quantidade de suor devido a uma disfunção do sistema nervoso autônomo, envolvendo as vias simpáticas e parassimpáticas.^{8,10}

O sistema sudorregulador controla a homeostasia através de termorreceptores presentes na pele, vísceras, medula espinal e hipotálamo. Os sinais dos termorreceptores são interpretados no hipotálamo posterior e a termorregulação é controlada por um sistema eferente que atravessa o sistema

nervoso e faz sinapse com o neurônio intermediolateral da medula. Estes neurônios colinérgicos fazem sinapse no gânglio simpático paravertebral que termina no axônio sudomotor colinérgico simpático nas glândulas sudoríparas. A causa da hiperidrose primária pode ser uma hipersensibilidade hipotalâmica por estímulo emocional no córtex cerebral e/ou um aumento da atividade simpática de T2-T3.^{8,10}

Swartling et al.⁷ estudaram 26 pacientes com hiperidrose palmar primária. Eles realizaram biópsias da região hipotênar dos 26 pacientes, antes e após injeção de toxina botulínica local, concluindo histopatologicamente não haver significância estatística entre os dois grupos; portanto, não havendo mudança morfológica das glândulas sudoríparas após o uso de toxina botulínica local, no controle da hiperidrose. Esse estudo evidenciou não haver alteração fisiopatológica das glândulas sudoríparas na hiperidrose primária.

Moya et al.¹¹ publicaram, em 2003, estudo realizado com amostras de gânglios simpáticos torácicos T2 e T3 de 35 pacientes com hiperidrose palmar primária, com idade média de 29 anos. Dos 35 pacientes, 10 foram submetidos à simpatectomia unilateral; os outros 25 pacientes foram submetidos à simpatectomia bilateral: 5 de forma simultânea e os outros 20 de forma sequencial em 2 tempos, com intervalo médio de 5,2 meses de uma intervenção cirúrgica para outra. As amostras foram incluídas em parafina e observadas ao microscópio óptico, evidenciando: inflamação em 5,5%, cromatólise em 61,8%, depósito de lipofuscina em 41,8%. A cromatólise é a desintegração da cromatina nuclear. A lipofuscina é um pigmento depositado na célula, que serve para detectar o tempo de vida celular. Quanto mais lipofuscina, mais velha é a célula. Neste trabalho, a associação de cromatólise

e lipofuscina com ausência de inflamação esteve presente em 31,1% dos casos. Observou-se também que a cromatólise não se produzia por apoptose (morte celular programada) e sim por um processo de necrose tissular típico. Quando a simpatectomia foi realizada bilateral e simultaneamente, verificou-se concordância total nos graus de alterações anatomopatológicas presentes nos gânglios simpáticos de ambos os lados, tanto no que se referia à cromatólise quanto no que dizia respeito à lipofuscina. Quando a simpatectomia foi sequencial, com tempo médio inter operatório de 5,2 meses, não se demonstrou concordância lesional, observando-se diminuição na cromatólise e na lipofuscina, em relação à simpatectomia bilateral simultânea, revelando não haver sobrecarga funcional dos gânglios contralaterais remanescentes; portanto, a exérese dos gânglios simpáticos torácicos T2-T3 de um lado, não implica uma sobrecarga funcional do lado contralateral¹¹. Há estudos que sustentam que o depósito de lipofuscina é um sinal de envelhecimento neuronal ou de sobrecarga fisiológica do tecido nervoso, ao menos em roedores ^{12,13}; porém, existem poucos trabalhos sobre os gânglios simpáticos em humanos¹⁴. Moya et al ¹¹ concluíram que os pacientes com hiperidrose palmar primária apresentam lesões similares às encontradas em processos de envelhecimento neuronal, em que a morte neuronal ou cromatólise observada nos gânglios simpáticos é secundária a um processo de necrose e não de apoptose.

Moura Junior et al.¹⁵ evidenciaram que a presença do receptor nicotínico subunidade alfa 3 é o predominante nos gânglios do sistema nervoso autônomo e, associada à subunidade beta 4, forma o receptor conhecido como “tipo ganglionar”. Após a comparação entre os gânglios simpáticos de

portadores de hiperidrose primária e indivíduos doadores de órgãos em morte encefálica, observou-se que a subunidade alfa 3 do receptor nicotínico de acetilcolina tem expressão semelhante nos dois grupos, evidenciando que a morte encefálica não afeta a análise imuno-histoquímica do gânglio simpático, tornando o seu uso em pesquisas factível.

Moura Junior¹⁶, em sua tese de doutorado, observou que os gânglios simpáticos dos portadores de hiperidrose primária, em comparação a gânglios simpáticos de doadores de órgãos em morte encefálica, apresentavam um diâmetro ganglionar significativamente maior.

Até o presente momento já foram bem estudadas a anatomia, a epidemiologia e a fisiologia do sistema simpático e da hiperidrose primária palmar. Contudo, pouco se conhece sobre a fisiopatologia da hiperidrose primária palmar, o que afeta diretamente o seu tratamento. Os recentes trabalhos publicados pelo nosso grupo demonstram que os gânglios simpáticos de pacientes com hiperidrose primária palmar são maiores em relação aos de indivíduos sem hiperidrose, e que a morte encefálica não altera o estudo dos gânglios simpáticos^{15, 16}.

1.1 Objetivos

O objetivo do presente estudo é analisar as características morfométricas dos gânglios simpáticos torácicos (G3), removidos cirurgicamente de pacientes portadores de hiperidrose palmar. Como controle foram utilizados os gânglios simpáticos, removidos no mesmo nível (G3) de

pacientes doadores de órgãos por morte cerebral, sabidamente sem hiperidrose.

Foram estudadas a estereologia e a apoptose celular e as fibras do sistema colágeno /elastina da matriz extracelular.

2. Revisão da Literatura

Hiperidrose é uma condição caracterizada pelo suor excessivo, que pode ser generalizada ou localizada, sendo definida por uma produção de suor estimada de 8 a 15 ug/cm²/min.¹⁷ A hiperidrose generalizada envolve o corpo todo e usualmente é parte de uma condição de base infecciosa, endócrina ou desordem neurológica. A hiperidrose localizada é idiopática, podendo afetar uma ou mais áreas do corpo, como: palmas das mãos, axilas, planta dos pés e face. A hiperidrose leva a uma desordem profissional, psicológica e social, interferindo nas atividades diárias dos pacientes ^{6,8}.

2.1 Anatomia

A distribuição do sistema simpático tem caráter segmentar. Na região torácica os gânglios da cadeia simpática são em menor número que os nervos espinais torácicos, devido às fusões do 1^o gânglio torácico com o cervical inferior, formando o gânglio estrelado ou cervicotorácico e a fusão do último gânglio torácico com o 1^o lombar ¹⁸.

As fibras pré-ganglionares responsáveis pela inervação dos membros superiores se originam, na maioria dos casos, do 2^o ao 8^o segmentos medulares e, menos frequentemente, do 1^o, 9^o, 10^o. Entram na cadeia simpática paravertebral através de ramos comunicantes brancos pelos gânglios correspondentes, com trajeto ascendente, fazendo sinapse com células localizadas no gânglio estrelado, podendo ocorrer também no gânglio cervical médio e no 2^o gânglio torácico. As fibras pós-ganglionares são segmentares.¹⁹

Yarzebski JL et al.²⁰ estudaram o gânglio simpático no indivíduo adulto (cadáver), e sua relação clínica radiológica. Foram mensuradas as exatas

localizações dos gânglios T2 e T3 de 48 cadeias simpáticas de cadáveres. A localização média dos gânglios T2 e T3 ficou entre 17-20 mm da face dorsal para ventral do corpo vertebral, estando à cadeia simpática em posição lateral, entre as cabeças das costelas (Fig. 1).

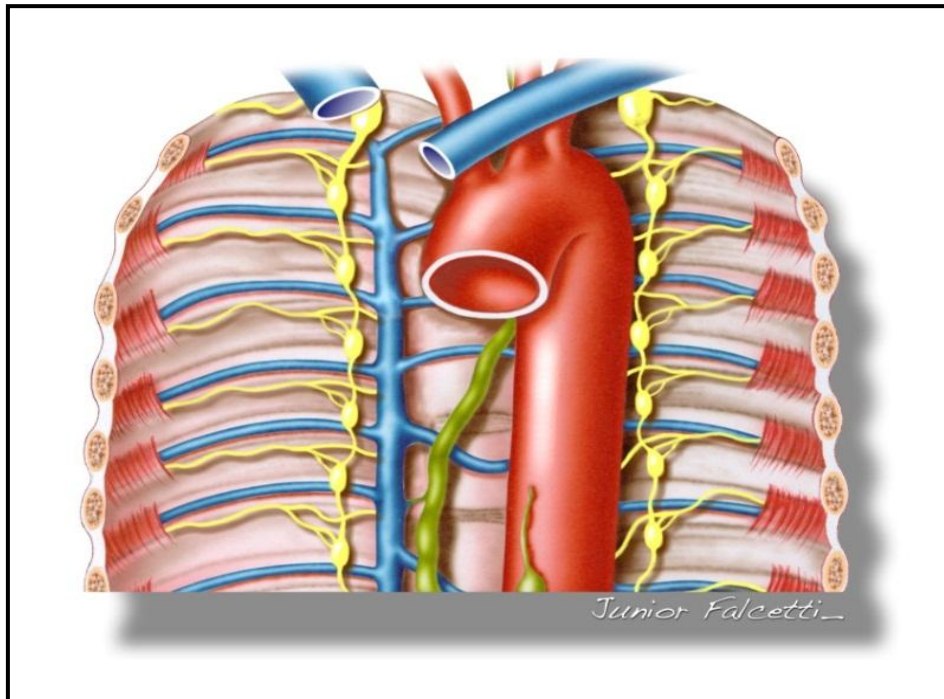


Figura 1- Localização da cadeia simpática torácica

Kuntz descreveu a presença de um inconstante ramo nervoso intratorácico, fazendo a conexão do primeiro ao segundo nervo da cadeia simpática, que acabou recebendo a denominação de nervo de Kuntz.²¹

A importância do conhecimento do nervo de Kuntz pelo cirurgião que realiza a simpatectomia está diretamente relacionada ao sucesso da cirurgia.

Chung I.H et al.²² publicaram, em 2002, as variações anatômicas do nervo de Kuntz e suas implicações na simpatectomia torácica. Estudaram 66 cadeias simpáticas de cadáveres, sendo o nervo de Kuntz observado em 45

(68,2%) e sua presença bilateral, em 48,1%. Classificaram o nervo de Kuntz em 4 tipos, de acordo com a sua conexão nervosa.

Tipo A: conectando o nervo T2 a T1 (47%); Tipo B: conectando T2 ao primeiro nervo intercostal (12,1%); Tipo C: nervo de Kuntz originado de T2 e conectado a um ramo comunicante entre o gânglio estrelado e T1 (7,6%); Tipo D: nervo de Kuntz ramificado, conectando T2 a T1 e ao primeiro nervo intercostal (1,5%). Vinte e uma cadeias simpáticas dissecadas não apresentaram o nervo de Kuntz, mas 16 (24,2%) tinham o ramo comunicante ligando o nervo T2 ao gânglio estrelado (Fig. 2).

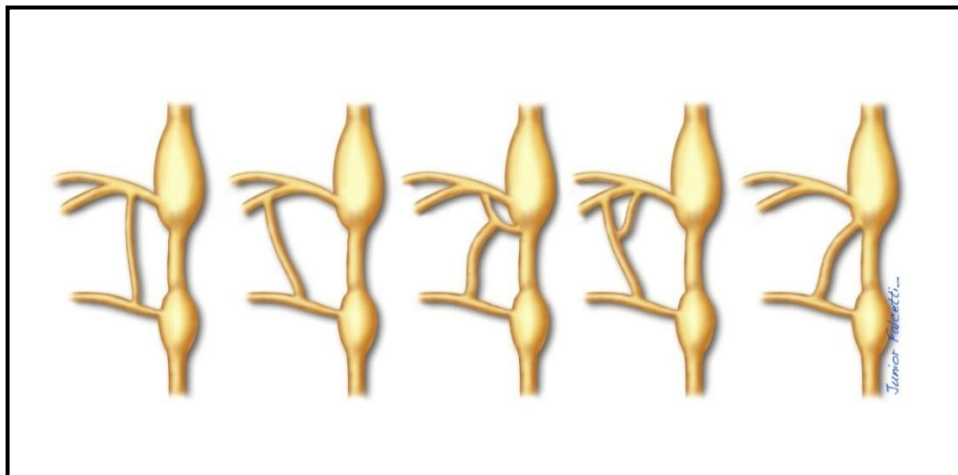


Figura 2- Variações anatômicas do nervo de Kuntz e ramos comunicantes

2.2 Epidemiologia

A maior parte dos casos de hiperidrose começa na infância e se agrava na puberdade; porém, não existem estudos sobre o curso natural da doença, havendo uma tendência do suor excessivo diminuir após os 50 anos.^{8,23}

RO K.M et al.⁶ realizaram um estudo para evidenciar a transmissão genética da hiperidrose palmar, no qual avaliaram prospectivamente 58 pacientes que seriam submetidos à simpatectomia torácica por vídeo. Dos 58 pacientes, 49 voluntários detalharam sua história familiar - o grupo controle foi composto por 20 pessoas saudáveis. Os dois grupos foram submetidos a um questionário standard e os seus familiares quantificados e avaliados através de seus descendentes: pais, tios, primos, etc. A penetrância foi estimada por recursos de programa de análise genética. Dos pacientes com hiperidrose, 65% reportaram história familiar positiva para hiperidrose, não sendo reportada história familiar no grupo controle. O risco de ocorrência da doença de 0,28 nos descendentes dos pacientes com hiperidrose, versus 0,01 da população geral, é uma forte evidência de transmissão vertical da hiperidrose. O estudo mostrou que a hiperidrose palmar é uma desordem hereditária, tem uma penetrância variável e a transmissão não está ligada ao sexo.

2.3 Fisiologia do sistema simpático

O sistema nervoso simpático e o parassimpático formam o sistema nervoso autônomo, que está relacionado à inervação e ao controle dos órgãos viscerais, musculatura lisa e glândulas secretoras. Os órgãos-alvo do sistema nervoso simpático são as glândulas sudoríparas, coração, pulmão, pelos, pupilas, vísceras e musculatura lisa dos vasos. O sistema nervoso simpático inerva a musculatura lisa dos vasos sanguíneos através de fibras adrenérgicas e as glândulas sudoríparas através de fibras colinérgicas, sendo a acetilcolina o mediador químico de sua atividade.

A interrupção das fibras pós-ganglionares, do sistema nervoso simpático, por qualquer método, impede a secreção sudoral da área correspondente.¹⁹

Figura 3.

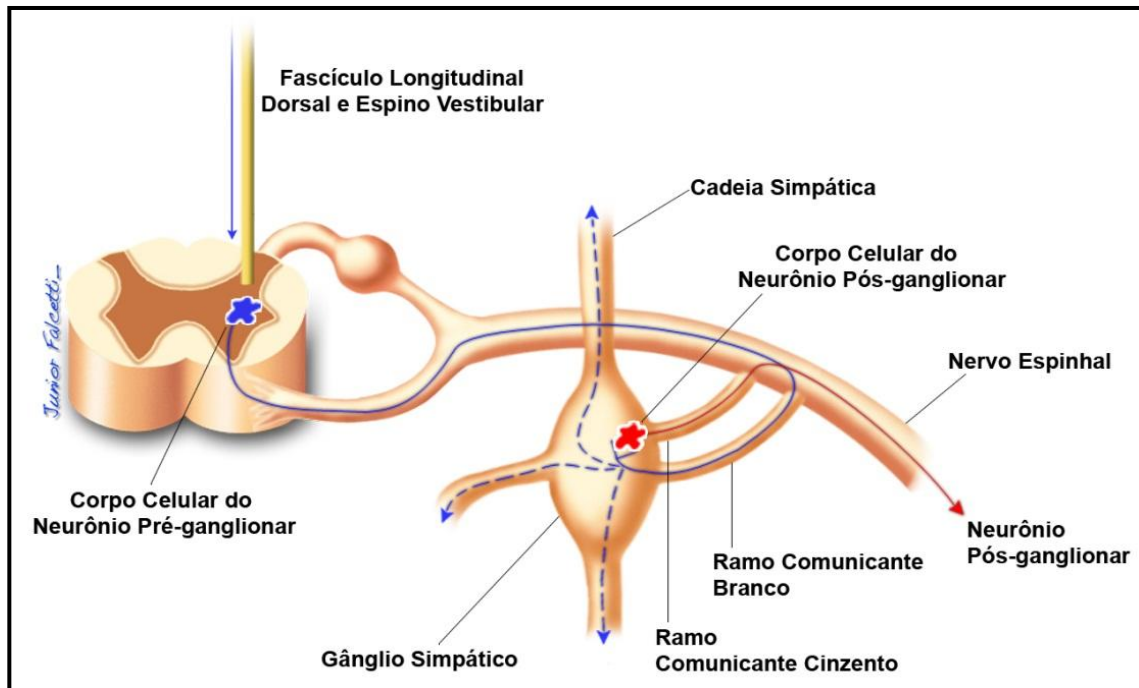


Figura 3- Esquema das Sinapses Colinérgicas e Adrenérgicas

2.4 Fisiopatologia

O corpo humano possui aproximadamente quatro milhões de glândulas sudoríparas: três milhões de glândulas écrinas e o restante apócrinas. As glândulas sudoríparas écrinas são inervadas por fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático e estão distribuídas por algumas superfícies do corpo: pés, couro cabeludo, palmas das mãos e bochechas; as glândulas apócrinas estão presentes principalmente nas axilas e região urogenital. As glândulas

sudoríparas écrinas são morfologicamente normais nos pacientes com hiperidrose primária.

O processo de sudorese é um círculo vicioso em que o aumento da produção de suor leva à evaporação e à queda da temperatura, e a evaporação fria da pele aumenta a ação do reflexo simpático, que aumenta a produção do suor.^{8,24} Devido à hiperidrose primária ser estimulada por stresse e emoção, ela não ocorre durante o sono ou sedação.¹⁰

2.5 Diagnóstico

A primeira fase da avaliação consiste em diferenciar hiperidrose primária de hiperidrose generalizada. A hiperidrose primária ocorre na população sadia, geralmente se inicia na infância e se agrava na puberdade, manifestando-se com uma produção excessiva, bilateral, de suor confinado nas axilas, solas dos pés, palmas das mãos e/ou face - a sudorese gustativa (Frey's syndrome) é também uma forma de hiperidrose localizada.

Embora não haja uma definição standard sobre a hiperidrose localizada, para a prática clínica, é considerada patológica quando interfere nas atividades diárias e na vida do paciente. Wolosker et al.²⁵ demonstraram que os pacientes que apresentavam a pior qualidade de vida pré-operatória para simpatectomia, apresentaram no pós-operatório a melhor qualidade de vida, evidenciando a influência da simpatectomia na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

O diagnóstico de hiperidrose primária não é possível com investigação laboratorial. O teste do iodo com amido não é utilizado para diagnóstico,

somente para a identificação qualitativa das áreas com suor excessivo; aplica-se solução de iodo (1%-5%) na área seca e, após alguns segundos, sobre a mesma área, o iodo, havendo uma reação química na presença do suor, deixando um sedimento arroxeadado. Essa área arroxeadada identifica os ductos das glândulas sudoríparas.⁸

A fobia social é um importante aspecto da hiperidrose primária e os pacientes geralmente apresentam: vergonha excessiva associada com roupas encharcadas e palmas das mãos molhadas. Por isso, trocam de roupa duas ou mais vezes ao dia, evitam apertos de mão quando possível – comportamento que pode prejudicar o desempenho no trabalho e no convívio social, evitam reuniões sociais com amigos e familiares, evoluindo esporadicamente para uma depressão. A pele macerada com constante umidade pode ocasionar infecção por fungos e bactérias.⁸

2.6 Tratamentos

Existem tratamentos clínico e cirúrgico, com diferenças de eficiência, duração do efeito, efeitos colaterais, bem como validação científica e eficácia.⁸

2.6.1 Tratamento tópico

O cloreto de alumínio é o sal mais comum usado nos antitranspirantes para hiperidrose primária. Seu mecanismo de ação dá-se pela obstrução das glândulas écrinas ou por atrofia das células secretoras. De acordo com a literatura, o cloreto de alumínio a 20% é efetivo como primeira linha de tratamento para hiperidrose axilar e reduz a hiperidrose palmar após 48 horas da sua aplicação; porém, seu efeito diminui 48 horas após o uso, havendo a necessidade de repetí-la quase que diariamente. Agentes tópicos à base de aldeído, como formaldeído e glutaraldeído, têm seu uso limitado no tratamento da hiperidrose focal, pois podem causar alergia e irritação local.^{8,10}

2.6.2 Iontoforese

Introduzida em 1952, seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido; mas a hipótese é de que a iontoforese possa induzir a hiperqueratose dos poros das glândulas sudoríparas e obstruir o fluxo de suor. A limitação desse tratamento, é que ele causa irritação, secura e descamação da pele e requer de 30 a 40 minutos diário de tratamento por quatro semanas. A Iontoforese é considerada uma segunda linha de tratamento para hiperidrose primária palmoplantar e está contraindicada nas gestantes e portadores de marca-passo cardíaco.^{8,10}

2.6.3 Toxina Botulínica

O tratamento mais bem estudado para hiperidrose primária é uma neurotoxina produzida por bactérias anaeróbicas - *Clostridium botulinum* - existindo sete sorotipos da toxina, sendo o tipo A o mais potente. Ela é utilizada na hiperidrose primária, injetada intradermicamente, inibindo a acetilcolina na junção neuromuscular do nervo simpático que inerva as glândulas écrinas, reduzindo o suor. A limitação da utilização da toxina botulínica se deve a injeções intradérmicas, que são doloridas e requerem o bloqueio do nervo com anestesia, podendo, nas mãos, ocorrer anestesia dos nervos ulnar e radial, com enrijecimento das mãos (mão em garra); nos pés, há necessidade de bloqueio dos nervos tibial posterior e sural. Há excelente resposta com o uso da toxina botulínica para a hiperidrose plantar, porém não existem estudos controlados confirmando sua eficácia. A contraindicação do uso da toxina botulínica inclui distúrbios neuromusculares, como Miastenia Gravis, gravidez e lactação, causas orgânicas de hiperidrose e medicações que interferem na transmissão neuromuscular.⁸

2.6.4 Tratamentos sistêmicos

A maioria dos agentes sistêmicos utilizados no tratamento da hiperidrose são anticolinérgicos, os quais inibem a sinapse da acetilcolina na placa neuroglandular. A limitação dessas drogas decorre dos efeitos colaterais que podem gerar, como: boca e olhos secos, visão turva, retenção urinária,

constipação, midríase e taquicardia. Outras drogas sistêmicas - Amitriptilina, Clonazepam, Bloqueadores, Bloqueadores do Canal de Cálcio (Diltiazem), Gabapentina e Indometacinas - utilizadas em pacientes com hiperidrose generalizada, para os pacientes com hiperidrose primária não estão bem estabelecidas. Os Benzodiazepínicos reduzem a ansiedade e o estímulo emocional, entretanto, podem causar dependência, letargia e sonolência.^{8,10} Existem outros tratamentos alternativos, como hipnose e técnica de relaxamento, contudo, sua eficácia não está comprovada. O Cloridrato de Oxibutinina (Retemic, Ditropan) pode ser utilizado como adjuvante no tratamento da hiperidrose compensatória, desde abril de 2011, no Brasil. O Cloridrato de Oxibutinina, segundo Wolosker et al.²⁶, pode ser utilizado como tratamento inicial da hiperidrose palmar ou axilar, tratamento que não inviabiliza o posterior tratamento cirúrgico e ainda pode servir como preparação para a simpatectomia torácica videoassistida.

2.6.5 Tratamento cirúrgico

O pai da endoscopia é o médico Jacobaeus, que em 1910, realizou a primeira toracosopia. A primeira simpatectomia torácica com remoção do gânglio simpático ocorreu em 1942, descrita por Hughes. Kux que, em 1954 publicou sua extensa experiência com 1400 simpatectomias e vagotomias. Desde então, com os avanços da tecnologia por vídeoendoscopia, a simpatectomia torácica tem sido aplicada com sucesso.^{27,28}

As indicações mais estabelecidas da simpatectomia cervicotorácica são: hiperidrose primária, síndromes dolorosas pós-traumáticas (causalgia ou distrofia simpática reflexa), isquemia de mão (arterites), síndrome do QT longo, fenômeno de Raynaud e angina de peito.

Os benefícios da cirurgia torácica por vídeo (CTVA) incluem: menor dor pós-operatória, menor trauma pulmonar, menor tempo de hospitalização e melhor satisfação do paciente. O espaço para trabalhar na CTVA é conseguido com uma apnéia, em que existe um colapso parcial do pulmão ou introdução de dióxido de carbono (CO₂) na cavidade pleural.²⁸

O tratamento cirúrgico da hiperidrose primária é realizado pela simpatectomia ou simpaticotomia torácica por videotoracosopia (excisão, clipagem ou ablação do gânglio simpático), baseado na interrupção da transmissão dos impulsos do gânglio simpático para as glândulas écrinas. O clampeamento da cadeia simpática mostrou-se tão efetivo quanto à eletrocauterização, apresentando como vantagem ser potencialmente reversível, segundo Reisfeld R.^{29,30} Sugimura et al.³¹ mostraram que a reversibilidade dos efeitos colaterais é possível, principalmente para sudorese compensatória e anidrose das mãos, através da retirada dos cliques utilizados no clampeamento da cadeia simpática para hiperidrose.

As complicações cirúrgicas severas ou letais, mesmo que em pequenas proporções, são relatadas na literatura: lesão de artéria subclávia, lesão do plexo braquial, hemotórax maciço, pneumotórax, edema cerebral, seqüela neurológica, bradicardia sinusal e parada cardíaca.^{32,33} Estudos retrospectivos têm demonstrado que a simpatectomia torácica por

videotoracoscopia tem efeito em 68-100% dos casos de hiperidrose palmar, axilar e facial.⁸

Embora o tratamento com medicação oral, toxina botulínica e iontoforese possa ser utilizado paliativamente, a simpatectomia torácica vem sendo utilizada cada vez mais, pois tem-se mostrado um procedimento seguro e efetivo para o manejo da hiperidrose primária, aliando alto sucesso terapêutico com baixo risco.^{2,34}

Como a maior parte dos casos de hiperidrose primária começa na infância e se agrava na puberdade, Cohen et al.²³ enfatizaram o benefício da cirurgia o mais cedo possível nas crianças com hiperidrose severa. Cerfolio et al.³⁵, em 2011, publicaram quais seriam os candidatos ideais à simpatectomia torácica por CTVA, devido à hiperidrose primária: idade precoce dos sintomas (usualmente antes dos 16 anos), ser jovem no momento da cirurgia (usualmente menor que 25 anos de idade), ter massa corpórea apropriada (IMC menor que 28), não referir suor enquanto dorme, não apresentar outras comorbidades e bradicardia (menos de 55 batimentos por minuto). A hiperidrose plantar reduz-se de 58-85% nos pacientes submetidos à simpatectomia.^{8,16}

A maior limitação da simpatectomia ou simpaticotomia está no alto índice de sudorese compensatória, usualmente envolvendo o tronco e membros inferiores em 86% dos casos, podendo acometer de 10 a 40% dos pacientes^{8, 9, 28, 33,36}. Liu. Y et al.³⁷ publicaram um estudo onde compararam a simpatectomia palmar de T3 ou T4, observando que a simpatectomia no nível de T4 diminui os efeitos colaterais (hiperidrose compensatória), sem

comprometer o efeito terapêutico. Ishy et al.³⁸ publicaram, em 2011, um estudo semelhante ao de Liu, corroborando que a hiperidrose compensatória é maior quando realizada a simpatectomia de T3, em relação a T4, sendo o efeito terapêutico semelhante.

Campos JRM et al.³⁹ analisaram a relação da hiperidrose compensatória com o nível do gânglio envolvido na simpatectomia de pacientes com hiperidrose axilar. Estudaram 276 pacientes com hiperidrose axilar, dos quais 216 foram submetidos à simpatectomia de T3/T4 e 60 somente à de T4. Evidenciaram hiperidrose compensatória em 90,7 % do grupo T3/T4 e 68,3% do grupo T4. A hiperidrose compensatória severa esteve presente somente no grupo T3/T4 na proporção de 23,2%.

Cerfólio et al.³⁵, mostraram existirem várias diferenças e considerações a serem feitas na decisão do processo cirúrgico da simpatectomia torácica por CTVA, recomendando a simpatectomia de T3 (terceira costela) para os pacientes com hiperidrose palmar isolada; para os pacientes com hiperidrose palmar e plantar pode ser realizada a simpatectomia de T4 (quarta costela) com menor hiperidrose compensatória; porém, se forem realizadas ao nível T4 e T5 verifica-se um resultado melhor para a sudorese plantar. Devido às publicações de Munia et al, em 2008⁴⁰, e Chou et al, em 2006⁴¹, Cerfolio et al, em 2011³⁵, recomendaram T4 e T5 para simpatectomia torácica por CTVA de indivíduos com hiperidrose palmar-axilar, palmar-axilar-plantar ou axilar pura; para a simpatectomia craniofacial, a simpatectomia de T3 seria a mais indicada devido à redução da hiperidrose compensatória e ao menor risco de ocorrer a Síndrome de Horner, comparada com a simpatectomia ao de T2 ou T2, T3.

O efeito colateral que mais causa arrependimento no pós-operatório é a hiperidrose compensatória que, segundo Lyra et al ⁴², pode ser classificada em:

A) Leve: a sudorese ocorre em pequena quantidade, desencadeada pelo calor ambiente, estresse psicológico ou exercício físico. As gotículas de suor que se formam não escorrem, não havendo a necessidade de troca de roupa. Portanto, a sudorese é suportável e não causa constrangimento ao paciente.

B) Moderada: a sudorese ocorre em moderada quantidade, desencadeada pelo calor ambiente, estresse psicológico ou exercício físico. As gotículas que se formam coalescem e escorrem, sem necessidade de troca de peças de roupa. Portanto, a sudorese, embora desconfortável, não causa constrangimento ao paciente.

C) Intensa: a sudorese ocorre em grande quantidade, desencadeada com pouco ou sem calor ambiente, estresse psicológico ou exercício físico. As gotículas que se formam coalescem e escorrem, com necessidade de troca de peças de roupa uma ou mais vezes ao dia. Portanto, a sudorese é desconfortável e causa constrangimento ao paciente.

O tratamento da sudorese compensatória deve incluir, segundo Lyra et al ⁴²:

A) tratamento não medicamentoso: controle do peso, dieta termogênica, vestuário, clima, atividades laborativas e sono;

B) tratamento medicamentoso: aplicações tópicas, aplicações intradérmicas e medicação oral (cloridrato de oxibutinina);

C) tratamento multidisciplinar.

Outros efeitos adversos incluem sudorese gustativa, sudorese fantasma (sensação de sudorese), neuralgia, Síndrome de Horner, pneumotórax, hemotórax, atelectasia e recorrência da hiperidrose.

10,43,44

A resimpatetomia tem sido advogada, e o sucesso da sua realização ocorre principalmente quando realizada logo depois de constatado o fracasso da simpatectomia, que pode acontecer por variação anatômica da cadeia simpática, falha de técnica cirúrgica, adesão pleural intensa, veias sobre a cadeia simpática, drenagem aberrante do plexo venoso, aumento do tecido adiposo e reinervação.^{36,45}

A simpatectomia lombar para hiperidrose plantar pode estar associada com disfunção sexual.² Rieger R et al.⁴⁶, em 2010, publicaram que a simpatectomia lombar endoscópica se mostra como uma forma efetiva de tratamento da hiperidrose plantar. Todos os pacientes estudados apresentavam hiperidrose palmo-plantar. O estudo foi realizado em Gmunden, na Áustria, e Curitiba, no Brasil. Realizaram 260 simpatectomias lombares endoscópicas, em 130 pacientes que já haviam realizado simpatectomia torácica para a hiperidrose palmar. Observaram que em 97% dos pacientes, a hiperidrose plantar foi eliminada, tendo 7% desenvolvido uma sudorese compensatória mínima; 19%, uma neuralgia transitória. Não houve ocorrência

de disfunção sexual. Ressaltaram que ainda se faz necessário um número maior de pacientes e follow-up longo para confirmar a segurança do método.

Sayeed et al.⁴⁷ demonstraram ter havido significância estatística na função social e saúde mental dos pacientes submetidos à simpatectômica torácica por hiperidrose primária, comparando a qualidade de vida no pré e pós-operatório através de um questionário com 36 perguntas: Questionário de Qualidade de Vida, descrito por Amir et al.⁴⁸ e adaptado por Campos et al.³⁹.

Licht et al.²⁹ estudaram 158 pacientes com hiperidrose facial, palmar e axilar. Realizaram simpatectomia de T2 nos pacientes com blushing facial; T2-T3, nos pacientes com hiperidrose palmar e T2-T4, nos casos de hiperidrose axilar, constatando que 85 % dos pacientes apresentaram hiperidrose compensatória - 35% de grau severo, com casos mais significativos nas simpatectomias de T2-T4. Campos JRM et al.³⁶ publicaram em 2003 um estudo prospectivo com 378 pacientes portadores de hiperidrose, dos quais 344 responderam a um questionário de qualidade de vida no pós-operatório. Observou-se que 62,5% dos pacientes da série apresentaram hiperidrose compensatória, com 26,5% em grau moderado e 36%, intenso.

Moya et al.⁴⁹ analisaram as áreas da pele correspondentes à simpatectomia torácica bilateral por videotoracoscopia de T2 e T3 em 50 pacientes com hiperidrose primária. Os pacientes responderam a um questionário antes e após a cirurgia sobre os diferentes pontos de suor, analisando-se somente as áreas anidróticas. A denervação de T2 e T3 resultou em anidrose da mão (98,11%), da axila (73,58%), do braço (39,62%), da testa (20,75%), do queixo, bochecha, pescoço e da nuca (16,98%), do dorso do

tórax (13,2%), do tórax anterior (7,54%) e lombar (1,88%). Concluíram que os territórios dos dermatômos influenciados pelos gânglios simpáticos T2 e T3 são mais extensos que o descrito nos estudos anatômicos clássicos. As áreas cutâneas inervadas pelos gânglios simpáticos T2 e T3 se estenderam para o dermatomo T1, ou mais acima, em 20,75%.

A importância do nosso estudo está relacionada ao conhecimento da fisiopatologia da hiperidrose primária palmar. Como descrito nesta revisão da literatura, existem vários tratamentos propostos com eficácia, segurança e mínimos efeitos colaterais, porém, não se conhece toda a influência do gânglio simpático na hiperidrose primária palmar.

3. Métodos

3.1 Desenho da pesquisa

Estudo transversal, amostra de conveniência, aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração - InCor - e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq - da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 21 de outubro de 2009. Os indivíduos participantes da pesquisa ou seus responsáveis legais concordaram com o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela CAPPesq (apêndice 2).

Foram incluídos no estudo 54 gânglios simpáticos torácicos (G3) removidos do hemitórax esquerdo, provenientes de pacientes com hiperidrose palmar (Grupo I, N=40) e pacientes-controles sabidamente sem hiperidrose (Grupo II, N=14).

3.2. Tamanho da amostra

Realizamos um projeto piloto em que foram realizadas as análises das células ganglionares dos gânglios simpáticos torácicos (G3) de 10 pacientes portadores de hiperidrose primária palmar, submetidos à simpatectomia e 5 indivíduos sem hiperidrose primária palmar (cadáveres-IML, com até 8 horas de óbito). Tabela 1.

Tabela 1- Média, desvio-padrão e resultado do teste t de Student para comparação entre os dois grupos

Medida	Hiperidrose		Controle		diferença	t	P
	média	dp	média	dp			
CELSSG	7,51	3,75	5,66	3,16	1,85	0,944	0,362 ns
STRFIBR	90,91	2,90	91,86	1,99	-0,95	0,653	0,525 ns
GGESTRFI	8,36	4,31	6,19	3,53	2,17	0,971	0,346 ns

Baseado na diferença ocorrida no projeto piloto, foi calculado o tamanho da amostra (n) necessário para provar que existe diferença estatística entre os dois grupos. Os valores foram calculados com base na suposição de que ocorreriam as mesmas médias e desvios- padrão que ocorreram no piloto. Tabela 2.

Tabela 2- Tamanho da amostra. Quarenta e seis (46) casos de hiperidrose para vinte e três (23) casos controle.

Medida	Hiperidrose	Controle
Células ganglionares (CG)	46	23
Estroma Fibrilar (EF)	92	46
CG/EF	44	22

Porém, devido à dificuldade na captação de gânglios simpáticos de doadores de órgãos, à exiguidade de material após a preparação de várias lâminas, utilizando o mesmo gânglio simpático em diversas colorações e um p significativo, optamos pela utilização de uma amostra de conveniência (Grupo I = 40 e Grupo II = 14).

3.3 Exérese dos gânglios simpáticos

Grupo I: Foram estudados quarenta (40) gânglios simpáticos - terceiro gânglio simpático torácico à esquerda (G3) - do Banco de Material Biológico do Instituto de Patologia de Araçatuba, retirados, por videotoracoscopia, de pacientes com hiperidrose palmar (Grupo I), pela equipe de Cirurgia Torácica dos Hospitais Unimed e Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba.

A simpatectomia torácica é um método já reconhecida na literatura, com baixa morbidade, aplicada em pacientes candidatos a simpatectomia por hiperidrose palmar. A inclusão desses pacientes na pesquisa não trouxe nenhum risco adicional.

Grupo II: Foram estudados quatorze (14) gânglios simpáticos - terceiro gânglio simpático torácico à esquerda (G3) - retirados a céu aberto, por esternotomia mediana, em doadores de órgãos, falecidos, sem história prévia de hiperidrose, pela equipe de Cirurgia Torácica do InCor-FMUSP. A busca ativa de doadores, os esclarecimentos e a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido junto às famílias foram realizados pela

equipe da OPO-HC, de acordo com a legislação brasileira vigente, sob a orientação do Dr Nabor Bezerra de Moura Júnior.

A retirada do gânglio simpático, nesse grupo, através de esternotomia mediana, por ser fácil e rápida não trouxe prejuízo ou atraso na captação dos demais órgãos. A escolha do grupo baseou-se na impossibilidade de ressecção de gânglios simpáticos de indivíduos normais por razões éticas. A retirada de gânglios simpáticos de cadáveres também se torna inadequada pelo tempo decorrido entre o óbito e a retirada do gânglio, que não deve ultrapassar 12 horas, e pela dificuldade de obtenção de dados com os familiares, fatos que poderiam prejudicar a pesquisa. O processamento do material do grupo-controle foi realizado no laboratório de patologia da FMUSP. O material utilizado no grupo-controle foi o mesmo do estudo: "Estudo anatomo-funcional de gânglios da cadeia simpática torácica na hiperidrose primária" fornecido pelo Doutorando Nabor Bezerra de Moura Júnior; Orientador Dr. José Ribas Milanez de Campos.

A simpatectomia do terceiro gânglio simpático torácico (G3) à esquerda foi escolhida por sua anatomia, facilidade de ressecção em comparação com a cadeia simpática à direita e menor quantidade de estruturas vasculares relacionadas ou sobre a cadeia simpática.

3.4 Técnicas cirúrgicas empregadas nos pacientes dos Grupos I e II

Grupo I

Os pacientes foram recebidos no centro cirúrgico, monitorizados com cardioscópio, pressão arterial não invasiva em membro superior direito, oximetria de pulso e capnografia.

Foram submetidos à anestesia geral intravenosa, com intubação orotraqueal.

Foram colocados semissentados a 45 graus, após a intubação, sendo realizadas duas incisões de 0,5 cm (axilar e sulco mamário nas mulheres, e axilar e areolar nos homens), por onde foram introduzidas uma óptica de vídeo de cinco milímetros, trinta graus e o bisturi elétrico.

As simpatectomias foram realizadas com ressecção do terceiro gânglio simpático torácico à esquerda, utilizando-se o bisturi elétrico para abertura da pleura parietal, após a identificação da cadeia simpática, e prosseguindo a ressecção com tesoura e mixer de 0,5 cm endoscópicos (Fig.4). À direita foi realizada simpaticotomia, no mesmo ato cirúrgico.



Figura 04- Terceiro gânglio simpático torácico

Após a simpatectomia, os pulmões foram expandidos e retirados o ar residual do espaço pleural, através de sonda nasogástrica número 14, introduzida pelo orifício axilar.

Os pacientes foram submetidos à radiografia de tórax, no pós-operatório imediato, para identificação da expansão pulmonar em sua totalidade.

Os pacientes receberam alta no dia posterior à cirurgia, não havendo complicações cirúrgicas nos pacientes relatados neste estudo.

Grupo II

Foram realizadas 14 simpatectomias torácicas do terceiro gânglio simpático do hemitórax esquerdo em doadores falecidos, de órgãos. A simpatectomia foi realizada por esternotomia mediana total e abertura da pleura parietal esquerda, com ressecção do terceiro gânglio simpático torácico à esquerda.

3.5 Critérios de Inclusão:

Grupo I

1-Idade entre 10 e 70 anos.

2-Indicação clínica de simpatectomia torácica por hiperidrose palmar.

3-Ausência de cirurgias torácicas prévias.

Grupo II

1-Indivíduos doadores de órgãos, falecidos, identificados e notificados pela Organização de Procura de Órgãos (OPO).

2-Idade entre 10 e 70 anos, sem história de hiperidrose.

3-Inclusão no grupo, após consentimento informado e questionário próprio respondido por familiares ou responsáveis.

3.6 Critérios de Não Inclusão:

1-Índice de massa corporal (IMC) maior que 15% acima do ideal.

2-Dificuldade técnica para ressecção do gânglio simpático, no momento do procedimento cirúrgico, que colocasse em risco o paciente.

3-Uso de drogas Anticolinérgicas, Amitriptilina, Clonazepam, B-bloqueador, Bloqueadores do Canal de Cálcio (Diltiazem), Gabapentina, Indometacina, Fluoxetina.

4-Apresentação de doenças que pudessem interferir na fisiologia dos gânglios simpáticos:

(A) Endócrinas: hipertireoidismo, hiperpituitarismo, diabetes melitus, menopausa, gravidez, feocromocitoma, acromegalia.

B) Neurológicas: Parkinson, doenças medula espinal.

C) Doenças malignas: Doenças mieloproliferativas, Doença de Hodgkin.

D) Infecções: Tuberculose pulmonar, pleural ou renal.

5-Abuso crônico de substâncias alcoólicas.

6-Recusa na participação do estudo.

3.7 Análises das Células Ganglionares

3.7.1 Morfologia

Após a exérese cirúrgica, os espécimes ganglionares foram fixados em formalina tamponada a 10% por 48 horas. A seguir, foram seccionados em fatias com espessura de 5 µm, desidratados, diafanizados e incluídos em parafina de acordo com rotina do Departamento de Patologia da FMUSP e do Instituto de Patologia de Araçatuba. Cortes histológicos a 5 µm foram realizados e corados pela HEMATOXILINA & EOSINA. Pelos exames histológicos, foram identificadas e analisadas as características tintoriais e de forma.

3.7.2 Estereologia

Os espécimes corados pela H&E foram compartimentalizados de acordo com a presença de células ganglionares e estroma fibrilar. Para estimativa do número das células ganglionares, foi utilizado o método

estereológico do point-counting⁵⁰, através de uma ocular contendo um retículo de 100 pontos e 50 retas, medindo cada uma 25 µm de comprimento, acoplada à ocular de um microscópio óptico comum (Nikon Eclipse 50i - Nikon Instruments Inc., Tokyo, Japão). Sob aumento de 400X, o número de pontos recobrindo as células ganglionares e o estroma fibrilar foi determinado em 10 campos histológicos não coincidentes. Foram realizadas as médias para cada parâmetro avaliado. Finalmente, a fração de área ocupada pelas células ganglionares foi determinada pela relação entre:

Fórmula da Estereologia

$$\% \text{ células ganglionares/estroma} = \frac{\text{Número de células ganglionares}}{\text{Número de estroma fibrilar}} \times 100$$

3.7.3 Avaliação da Apoptose (morte celular programada)

A maioria dos tecidos sofre constante renovação celular, graças ao equilíbrio entre proliferação e morte das células, caracterizado por um processo ativo de alterações morfológicas e bioquímicas, a apoptose. A apoptose também é um mecanismo de defesa, ativado sempre que ocorre uma invasão por agentes patogênicos ou ainda quando há lesão do DNA. A apoptose é factível de ser medida pelas reações do TUNEL e da Imunoexpressão da Caspase 3. Nos órgãos ou tecidos onde há mais células, haverá mais apoptose⁵¹.

A identificação de células ganglionares em apoptose foi realizada pela Reação do TUNEL (anexo B) e Imunoexpressão da Caspase 3 (anexo C). A reação do TUNEL marca preferencialmente segmentos de DNA clivados durante a apoptose. As mudanças morfológicas durante a apoptose têm uma característica padrão, tornando a avaliação da morfologia celular um parâmetro importante nas situações onde há algumas ambiguidades na interpretação dos resultados. A imuno-histoquímica (IHQ) utilizada para a pesquisa de anticorpo Caspase 3 em tecido ganglionar simpático foi realizada usando-se o método Biotina-estreptavidina peroxidase.

Para estimativa da apoptose, utilizando a Reação do TUNEL e a imunoexpressão da Caspase 3, foi empregado o método estereológico do point-counting⁵⁰, através de uma ocular contendo um retículo de 100 pontos e 50 retas, com 25 µm de comprimento cada uma, acoplada à ocular de um microscópio óptico comum (Nikon Eclipse 50i - Nikon Instruments Inc., Tokyo, Japão), aumento de 400X. A porcentagem de pontos marcados no compartimento de referência para cada marcador (Reação do TUNEL e imunoexpressão da Caspase 3) foi expressa na formula:

$$P = (P_i / P_T) \times 100$$

onde P_i é o numero de pontos que incide sobre a positividade dos marcadores e P_T é o número total de pontos analisados. A porcentagem (P) de cada marcador será calculada a partir dos resultados de todos os campos analisados na amostra.

3.7.4 Análise do Sistema Colágeno / Elástica nos Gânglios Simpáticos

Para este estudo, dos blocos de parafina de cada caso foram realizados novos cortes a 4 µm para posterior realização de histoquímica. Pela técnica histoquímica do Picrosírius, foram analisados os tipos I e III do colágeno sob luz polarizada. As fibras elásticas foram avaliadas pela técnica histoquímica da Resorcina-Fucsina de Weigert.⁵²

A quantificação de fibras do sistema colágeno/elástica foi feita por morfometria digital, utilizando-se um analisador de imagem acoplado a um microscópio óptico equipado com um polarizador de luz. O sistema utilizado consiste de uma câmera Nikon DS-Ri1 (Nikon Instruments Inc., Tokyo, Japão) acoplada a um microscópio Nikon Eclipse 50i (Nikon Instruments Inc., Tokyo, Japão) e um computador Pentium Dual Core 270 GHZ, 1,99 GB de RAM, equipado com um “software” Image ProPlus 7.0 (Media Cybernetics Inc, Bethesda, Maryland, Estados Unidos). As imagens produzidas pelo microscópio foram processadas digitalmente pelo “software” e visualizadas no monitor. Foram selecionados aleatoriamente 10 campos visualizados sob um aumento de 400 X. O brilho, o contraste e a luminosidade da imagem foram ajustados de modo que, sob luz polarizada, as fibras colágenas foram facilmente identificadas como birrefringentes, independentemente de sua cor. Os mesmos valores de luminosidade, brilho e contraste foram utilizados para todas as medidas. Com o auxílio do software, a área total em micrômetros quadrados de colágeno na amostra foi medida através do reconhecimento das frequências de luz correspondentes às fibras birrefringentes. O mesmo padrão

de frequências foi utilizado para todas as medidas, evitando-se assim um viés de medida de área de colágeno por campo. Após serem feitas essas medidas, foi obtida a razão da área de colágeno em relação à área de tecido sólido daquele campo.

Para análise da elastina, em que as lâminas foram coradas pela Resorcina-Fucsina de Weigert, utilizou-se o mesmo equipamento, a luminosidade, o brilho e o contraste da imagem, foram ajustados de modo que as fibras elásticas foram facilmente reconhecidas com espectros de violeta. Os mesmos valores de luminosidade, brilho e contraste foram utilizados para todas as medidas.

Da mesma forma que o colágeno, a área total de fibras elásticas foi medida pelo reconhecimento das frequências luminosas correspondentes às fibras violeta da amostra. O mesmo padrão de frequências foi utilizado em todas as medidas, para não ocorrer variações entre elas. Foi medida a área total de tecido sólido da mesma amostra, obtendo-se assim uma razão da área de tecido elástico em função da área de tecido septal.

Fórmula do colágeno:

$$\% \text{ área do colágeno/área total} = \frac{\text{Área do colágeno}}{\text{Área total}} \times 100$$

Fórmula da elastina:

$$\% \text{ área de elastina/área total} = \frac{\text{Área de elastina}}{\text{Área total}} \times 100$$

3.8 Estatística

3.8.1 Análise Estatística Descritiva

As análises descritivas para os dados quantitativos, com distribuição normal, foram realizadas, apresentando-se as médias acompanhadas dos respectivos desvios-padrão. Os dados quantitativos, sem distribuição normal, foram expressos através das medianas acompanhadas dos respectivos intervalos interquartis IQ (25% - 75%). Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados, respectivamente, com o teste de Shapiro-Wilk e com o teste de Levine.

Quanto aos dados qualitativos, eles foram expressos através de suas frequências e porcentagens.

3.8.2 Análise Estatística Inferencial

Para as variáveis quantitativas com distribuição normal (idade, estereologia, caspase) foi utilizado o Teste t de Student. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a variável que não apresentou distribuição normal (picrosírius).

A variável qualitativa (sexo) foi avaliada, utilizando-se o teste Exato de Fisher para comparação entre proporções.

Foi considerada uma probabilidade de erro do tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o software SPSS, versão 17 (SPSS 17.0 for Windows).

4. Resultados

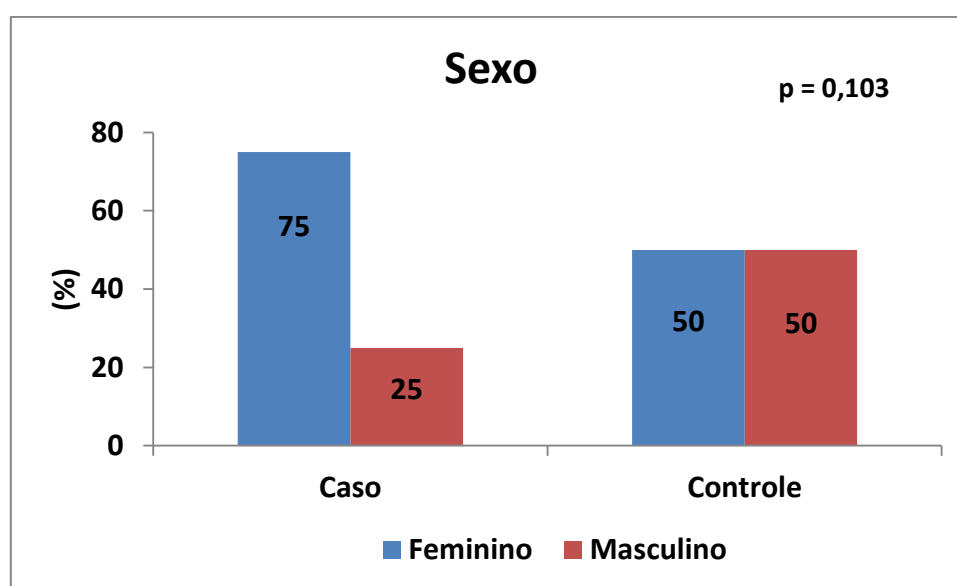
Foram estudados 54 indivíduos, dos quais 40 indivíduos no Grupo I e 14 indivíduos Grupo II.

No período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de julho de 2007 foram realizadas 127 simpatectomias pela equipe de Cirurgia Torácica do Hospital Unimed e Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba, das quais 40 pacientes foram incluídos na pesquisa (Grupo I). Oitenta e sete (87) casos foram excluídos da pesquisa devido a: 8 pacientes por IMC maior que 15% do peso ideal, 44 por apresentarem somente hiperidrose axilar, 35 por dificuldade técnica no ato do procedimento cirúrgico (exemplo: devido à utilização de somente 2 toracoportes (1 para a óptica e outro para a pinça de Hooke, tesoura, mixer)), colocando em risco o paciente e o sucesso da cirurgia.

4.1 Sexo

Em relação ao sexo, foram estudados no Grupo I, 30 pacientes do sexo feminino (75%) e 10 do sexo masculino (25%); no Grupo II, 7 pacientes do sexo masculino (50%) e 7 do sexo feminino (50%), com $p = 0,103$. Gráfico 1. Tabela 3.

Gráfico 1- Distribuição por Sexo

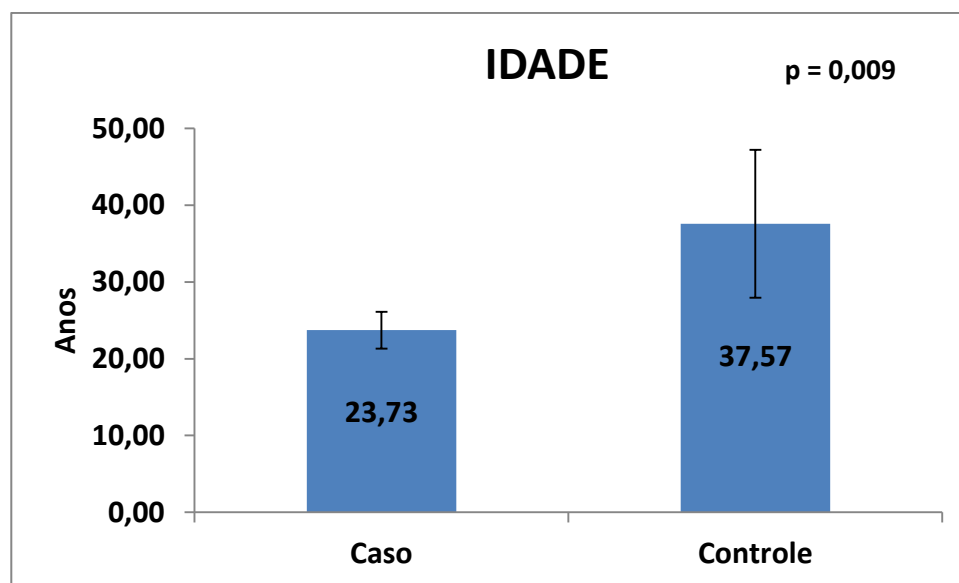


Nota: A variável qualitativa (sexo) foi avaliada utilizando-se o teste Exato de Fisher, para comparação entre proporções.

4.2 Idade

A idade variou, no Grupo I, entre 10 e 42 anos, com uma média de 23,73 ($\pm 7,51$) anos e no Grupo II, entre 17 e 68 anos, com uma média de 37,57 ($\pm 16,65$) anos, apresentando um $p = 0,009$. Gráfico 2. Tabela 4.

Gráfico 2- Distribuição por Idade

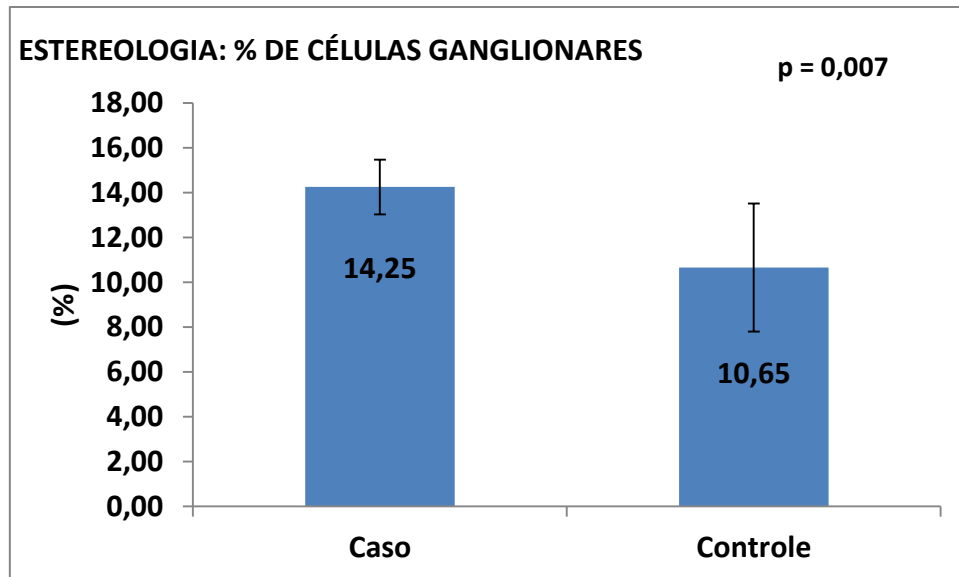


Nota: Variável quantitativa com distribuição normal, utilizado o Teste t de Student.

4.3 Estereologia

Definida como a contagem das células ganglionares dos gânglios simpáticos, na qual os espécimes corados pela H&E foram compartimentalizados de acordo com a presença de células ganglionares, estroma fibrilar e vasos. A porcentagem média das células ganglionares nos pacientes do Grupo I foi de 14,25 ($\pm 3,81$) e no Grupo II de 10,65 ($\pm 4,93$) com $p = 0,007$. Gráfico 3. Tabela 5. Fig. 05.

Gráfico 3- Estereologia: Quantificação das células ganglionares no gânglio simpático.



Barra de erro com IC de 95% para a média

Nota: Variável quantitativa com distribuição normal, em que foi utilizado o Teste t de Student.

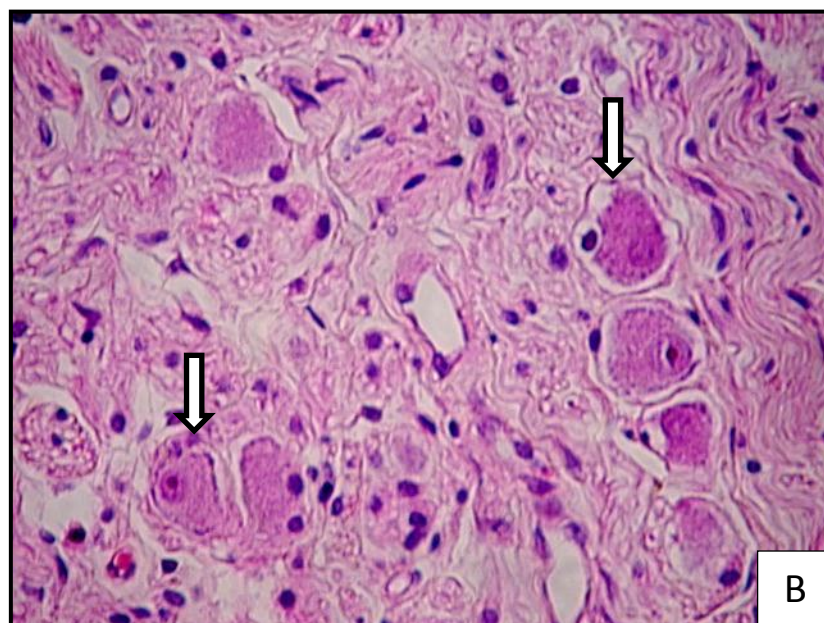
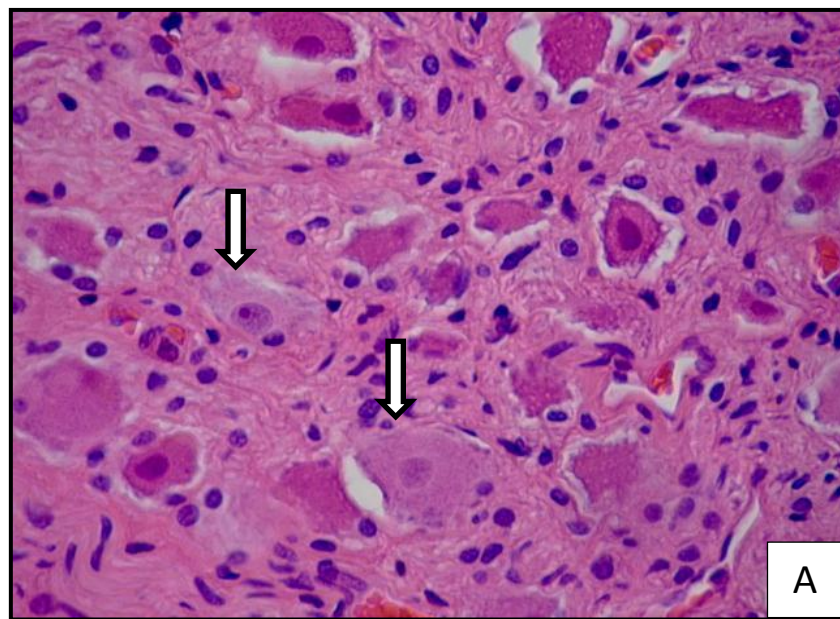
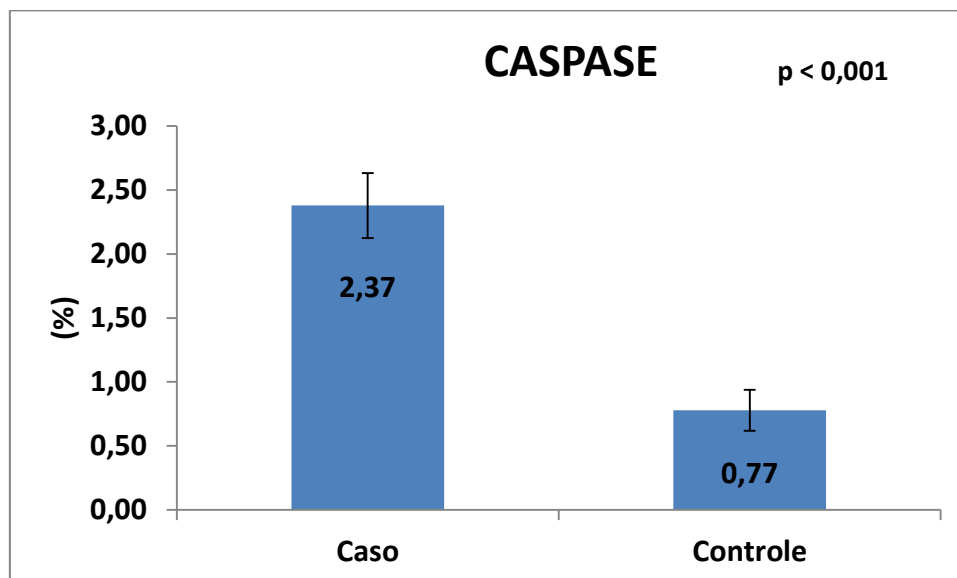


Figura 05- Fotos mostrando as células ganglionares no gânglio simpático torácico (setas), coradas pelo método H&E, aumento de 400 x. A: Hiperidrose. B: Controle.

4.4 Caspase

Método imuno-histoquímico para detecção e estimativa de apoptose. A porcentagem média das células ganglionares coradas pela caspase no Grupo I foi de 2,37 ($\pm 0,79$) e para o Grupo II de 0,77 ($\pm 0,28$), com $p < 0,001$. Gráfico 4. Tabela 6. Fig 06.

Gráfico 4 – Caspase: Quantificação da apoptose das células ganglionares no gânglio simpático.



Barra de erro com IC de 95% para a média

Nota: Variável quantitativa com distribuição normal, em que foi utilizado o Teste t de Student.

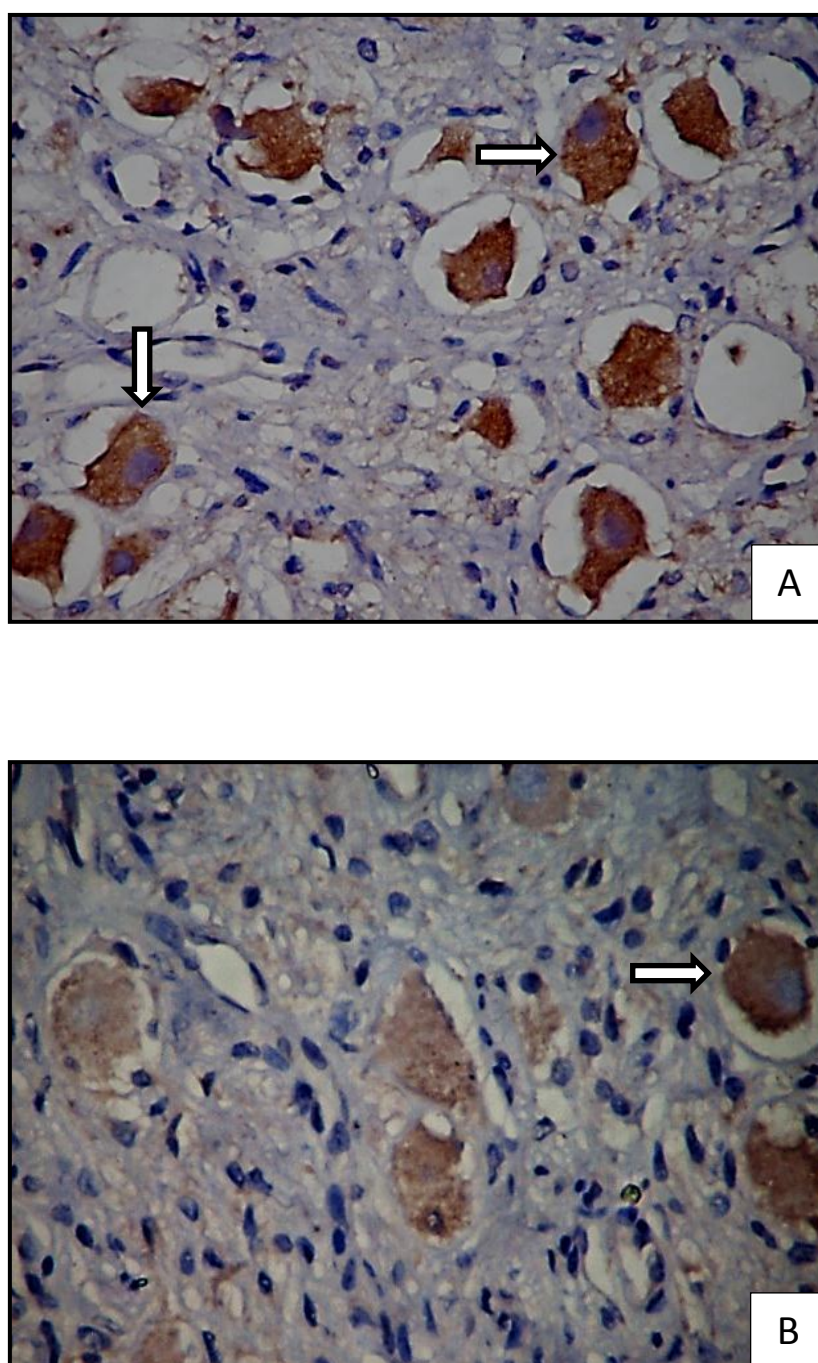
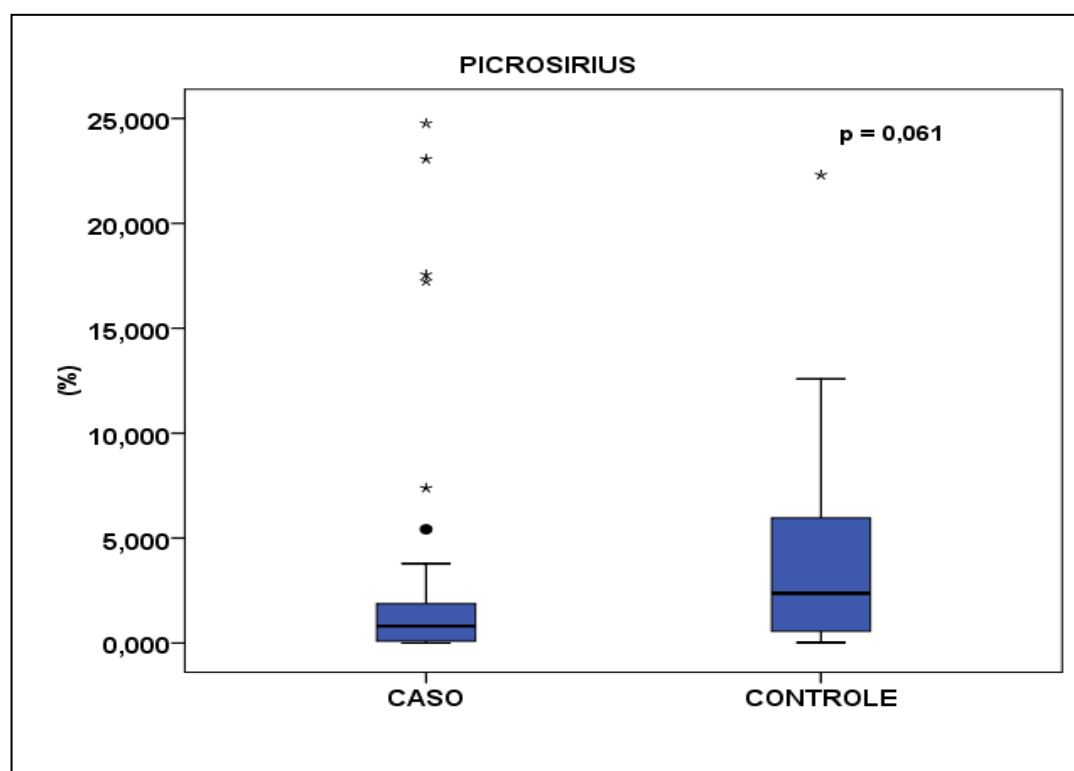


Figura 06- Fotos mostrando as células em apoptose no gânglio simpático torácico (setas), coradas pela reação da Caspase 3, aumento de 400 x. A: Hiperidrose. B: Controle.

4.5 Picrosírius:

Quantificação de fibras do colágeno. A mediana da área de colágeno corada pelo Picrosírius no Grupo I foi de 0,80 IQ (0,08-1,87) e no Grupo II de 2,36 IQ (0,49-5,98), com $p = 0,061$. O Grupo I tem menor porcentagem de colágeno. Gráfico 5, Tabela 7. Figura 07.

Gráfico 5 – Picrosírius: Quantificação de fibras do colágeno tipo I e III, no gânglio simpático.



Caso: Mediana 0,80 IQ (0,08-1,87)

Controle: Mediana 2,36 IQ (0,49-5,98)

Nota: Picrosírius apresentado em mediana e intervalo interquartil (IQ_{25-75%})

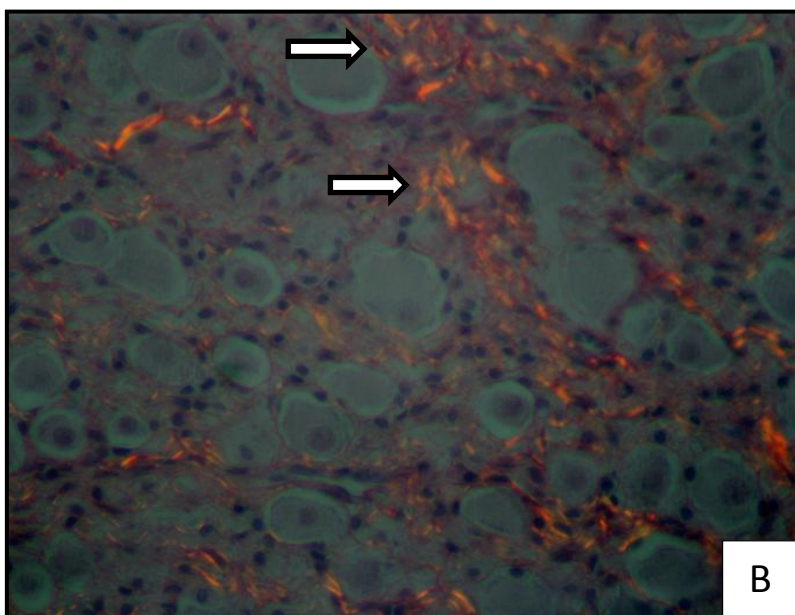
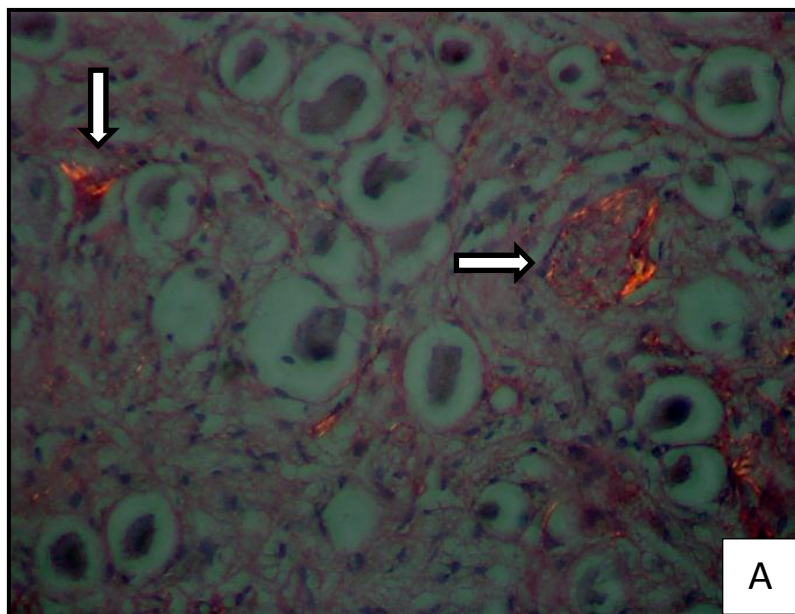


Figura 07- Fotos mostrando as fibras do colágeno tipo I e III (em vermelho) no gânglio simpático torácico (setas), coradas pela técnica Imuno-histoquímica do Picrosírius, aumento de 400 x. A: Hiperidrose. B: Controle.

4.6 Resorcina-Fucsina de Weigert

Quantificação de fibras elásticas. No estudo não houve presença de fibras elásticas no estroma das células ganglionares de ambos os grupos, sendo somente corada pela Resorcina-Fucsina de Weigert a parede dos vasos sanguíneos (cor violeta). Figura 08.

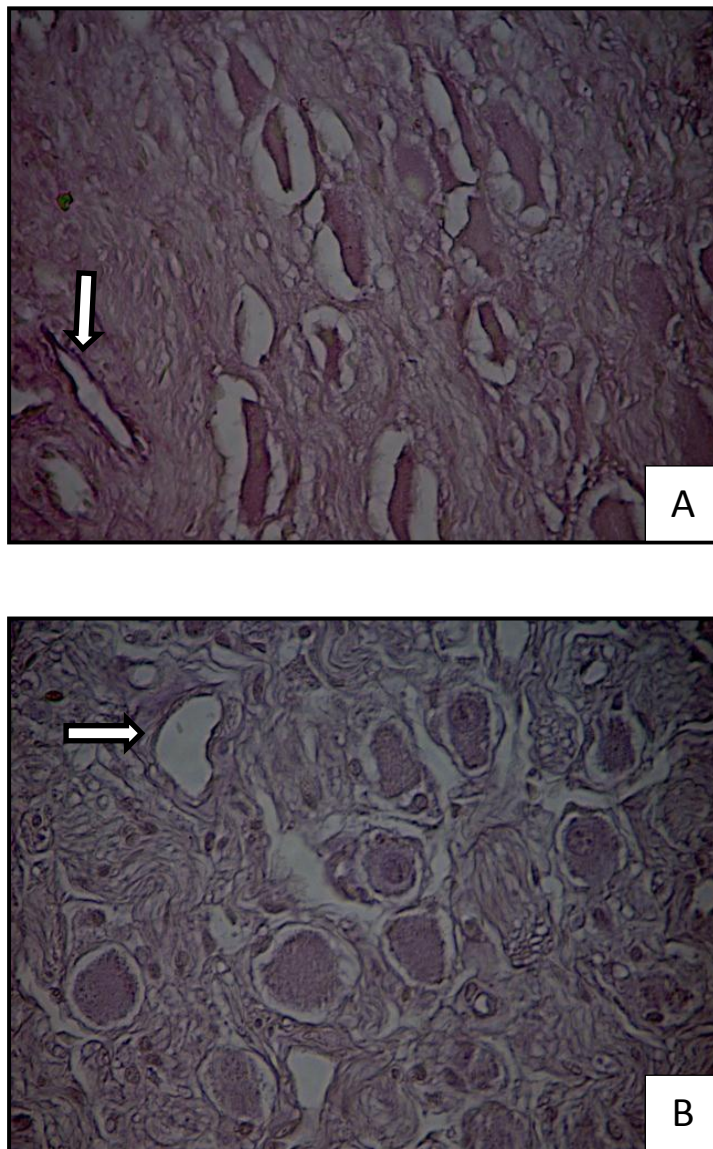


Figura 08- Fotos mostrando as fibras elásticas no gânglio simpático torácico (setas), coradas pela técnica imuno-histoquímica da Resorcina Fucsina de Weigert, aumento de 400 x. A: Hiperidrose. B: Controle.

4.7 Reação do TUNEL

Método imuno-histoquímico para detecção e estimativa de apoptose. Não houve coloração pela Reação do TUNEL nas células ganglionares de ambos os grupos. Figura 09.

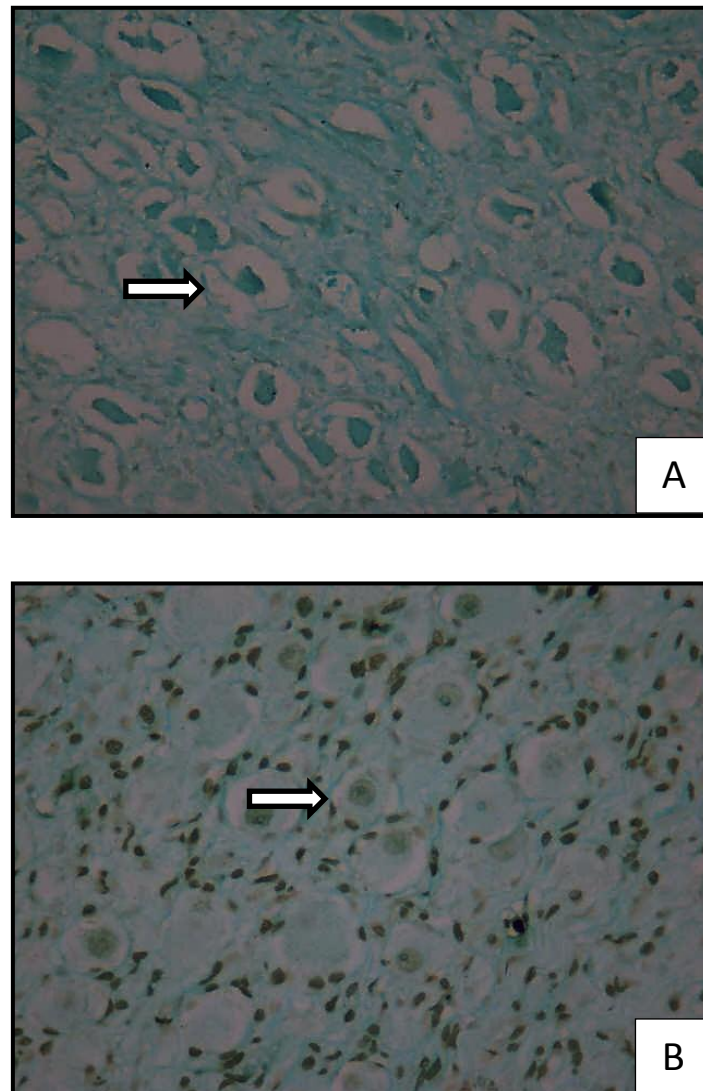


Figura 09 - Fotos mostrando o gânglio simpático torácico (seta) corado pela Reação do TUNEL aumento de 400 x. A: Hiperidrose. B: Controle.

Foram realizadas Regressões lineares – “scatterplot” – demonstradas nos diagramas de dispersão linear, para todas as variáveis (idade, estereologia, caspase, pricosírius), sem significância estatística. (Anexo D).

5. Discussão

A simpatectomia torácica vídeotoracoscópica (VATS) é um tratamento mundialmente aceito para a hiperidrose primária palmar, podendo ser realizada por diferentes métodos: ressecção do gânglio simpático (simpatectomia), transecção (simpaticotomia) ou clipagem. Um dos principais efeitos colaterais da simpatectomia torácica (VATS) é a sudorese compensatória, considerada uma das principais causas de insucesso do método.

Até o presente momento, conhecemos a anatomia e a fisiologia do sistema simpático, porém pouco da fisiopatologia da hiperidrose primária palmar; portanto, os métodos de tratamento são baseados nesses conhecimentos. Não havia, na literatura, trabalhos que comparassem indivíduos portadores de hiperidrose com indivíduos sem hiperidrose, pois não se havia conseguido eleger um grupo controle e uma metodologia adequada para tais estudos.

Devido à exiguidade de trabalhos existentes na literatura sobre a fisiopatologia da hiperidrose primária palmar, principalmente na comparação dos gânglios simpáticos de pacientes com hiperidrose e pacientes sem hiperidrose, o Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular do InCor-HC-FMUSP iniciou uma linha de pesquisa envolvendo a hiperidrose palmar e a simpatectomia torácica vídeotoracoscópica. Vários trabalhos já foram publicados demonstrando qual o melhor nível para ressecção do gânglio simpático, a qualidade de vida pré e pós-operatória entre outros.

Recentemente, Moura Junior et al.¹⁵, evidenciaram que a morte encefálica não afeta a análise imuno-histoquímica do gânglio simpático,

tornando a utilização de gânglios simpáticos de doadores de órgãos em pesquisas factível - estudo este publicado em 2012: "Preservation of Alpha 3 Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Expression in Sympathetic Ganglia After Brain Death"¹⁵.

Com o objetivo de aprofundarmos o conhecimento da fisiopatologia da hiperidrose, levantamos a hipótese segundo a qual pacientes com hiperidrose primária palmar apresentam alterações qualitativas e quantitativas das células ganglionares simpáticas. Nosso objetivo direcionou-se para a análise das características morfométricas dos gânglios simpáticos torácicos (G), a nível do terceiro (G3), removidos cirurgicamente de pacientes portadores de hiperidrose palmar.

No início de nossa pesquisa, foi aventada a hipótese de estudar comparativamente os gânglios simpáticos de indivíduos portadores de hiperidrose e de cadáveres (grupo-controle). Realizamos um projeto piloto comparando 10 gânglios simpáticos de indivíduos portadores de hiperidrose primária palmar, com 5 gânglios de cadáveres, supostamente sem história de hiperidrose. Havia nesse projeto uma dificuldade de obtenção da história pregressa dos indivíduos do grupo controle, bem como de seus hábitos diários. A utilização dos gânglios simpáticos de cadáveres se mostrou inadequada. Os vieses que tornam o estudo utilizando cadáveres inadequados são: o tempo decorrido entre o óbito e a retirada do gânglio, que não deve ultrapassar 12 horas, e a dificuldade de obtenção de dados com os familiares.

Após o projeto piloto, inadequado para a pesquisa proposta, nosso grupo de trabalho optou por estudar indivíduos portadores de hiperidrose

primária palmar, comparando-os com indivíduos doadores de órgãos em morte encefálica.

Um possível viés em nosso estudo seria o tamanho da amostra utilizada; porém, após a análise estatística, principalmente na estereologia, observamos um p altamente significativo ($p = 0,007$), sendo mantida uma amostra de conveniência. A dificuldade de captação de gânglios de indivíduos doadores de órgãos e a escassez de tecido para a preparação de todas as lâminas de parafina necessárias ao estudo, pelo laboratório de patologia da FMUSP, foram decisivas para manutenção do N utilizado.

Em nosso estudo observamos, em relação ao sexo, no Grupo I, maior número de mulheres (75%) do que de homens (25%), apesar da distribuição entre os sexos ser a mesma pela literatura. Esse fato ocorre devido à maior procura pela cirurgia no sexo feminino. Já a média das idades, no Grupo I foi de 23,73 (10-42 anos), no Grupo II de 37,57 (17-68 anos), sendo a média das idades maior no Grupo II, devido ao fato de que as mortes encefálicas por traumas, AVC, etc., ocorrem predominantemente na fase adulta; em contrapartida, a simpatectomia tem uma maior procura por adolescentes e/ou adultos jovens.

No estudo da estereologia evidenciamos um maior número de células ganglionares no gânglio simpático do Grupo I, com p significativo ($p = 0,007$), sendo esse o primeiro trabalho a demonstrar esse fato, preenchendo uma lacuna existente na literatura.

Corroborando com os achados da estereologia no método imuno histoquímico da Caspase, o Grupo I também apresentou um número de células ganglionares em apoptose maior que o Grupo II ($p < 0,001$), determinado pelo maior número de células presentes no gânglio.

Como demonstramos haver maior número de células ganglionares no Grupo I, observamos uma menor quantidade de colágeno preenchendo o gânglio simpático nesse grupo. No Grupo II ocorre o inverso: menor número de células ganglionares com maior área de colágeno no gânglio, demonstrado na pesquisa pela coloração de Picrosírius.

Portanto, conforme o constatado, os gânglios simpáticos dos pacientes do Grupo I são diferentes dos gânglios de indivíduos do Grupo II, onde o Grupo I apresenta maior número de células ganglionares e em apoptose, com menor quantidade de colágeno.

As recentes descobertas pelo nosso grupo de pesquisa, incluindo as publicações de Moura Junior et al.¹⁵ e os achados em nosso trabalho, deixam em aberto novas perspectivas de estudos em relação à fisiopatologia da hiperidrose e de seu tratamento.

6. Conclusão

De acordo com a Análise Morfométrica de Neurônios de Gânglios Simpáticos Torácicos de Pacientes com e sem Hiperidrose, no presente estudo, podemos concluir:

- ❖ Os pacientes portadores de hiperidrose primária palmar apresentam um maior número de células ganglionares no gânglio simpático, em relação aos do grupo controle.
- ❖ Há um número maior de células ganglionares simpáticas em apoptose na hiperidrose.
- ❖ Os pacientes portadores de hiperidrose apresentam menos colágeno no gânglio simpático.

7. Anexos

Anexo A – Tabelas

Tabela 3 - Sexo

Em relação ao sexo, foram estudados no Grupo I: 30 pacientes do sexo feminino (75%) e 10 do sexo masculino (25%); no Grupo II: 7 pacientes do sexo masculino (50%) e 7 do sexo feminino (50%), com $p = 0,103$.

	FEMININO	MASCULINO	p
CASO	30 (75%)	10 (25%)	0,103
CONTROLE	7 (50%)	7 (50%)	

Tabela 4 – Idade

A idade variou, no Grupo I de 10 a 42 anos, com uma média de 23,73 ($\pm 7,51$) anos, no Grupo II variou de 17 a 68 anos, com uma média de 37,57 ($\pm 16,65$) anos, apresentando um $p = 0,009$.

	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança
Grupo I	23,73	$\pm 7,51$	21,32-26,12
Grupo II	37,57	$\pm 16,65$	27,95-47,18

Tabela 5 – Estereologia

Contagem dos gânglios simpáticos, onde os espécimes corados pela H&E foram compartimentalizados de acordo com a presença de células ganglionares, estroma fibrilar e vasos. A porcentagem média das células ganglionares nos pacientes do Grupo I foi de 14,25 ($\pm$ 3,81) e no Grupo II foi de 10,65 ($\pm$ 4,93) com $p = 0,007$.

	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança
Grupo I	14,25	$\pm$ 3,81	13,03-15,47
Grupo II	10,65	$\pm$ 4,93	7,80-13,50

Tabela 6 – Caspase

Método imuno-histoquímico para detecção e estimativa de apoptose. A porcentagem média das células ganglionares coradas pela caspase no Grupo I foi de 2,37 ($\pm$ 0,79) e para o Grupo II foi de 0,77 ($\pm$ 0,28) com $p < 0,001$.

	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança
Grupo I	2,37	$\pm$ 0,79	2,12-2,63
Grupo II	0,77	$\pm$ 0,28	0,61-0,94

Tabela 7 – Picrosírius

Quantificação de fibras do colágeno: a mediana da área de colágeno corada pelo Picrosírius, no Grupo I foi de 0,80 IQ (0,08-1,87) e, no grupo II foi de 2,36 IQ (0,49-5,98) com $p = 0,061$. O Grupo I tem menor porcentagem de colágeno.

	Mediana	Intervalo interquartis
Grupo I	0,80	0,08-1,87
Grupo II	2,36	0,49-5,98

Tabela 8 - Grupo I – Hiperidrose

Casos	Grupos	Sexo	Idade	Caspase	Estereologia	Picrosirius	Localização da hiperidrose
1	1	1	42	2,3541453	8,287292818	0,061964807	Palmar, plantar
2	1	1	26	1,2145749	19,49152542	0,035098683	Palmar, plantar
3	1	1	26	2,2494888	12,41299304	0,035098683	Palmar,axilar
4	1	1	38	2,7749229	13,93728223	0,886129498	Palmar, plantar
5	1	1	25	3,1991744	9,766925638	0,005256277	Palmar, plantar
6	1	1	19	2,9866117	18,99641577	0,103060818	Palmar, plantar
7	1	1	24	2,2494888	7,783783784	0,179772159	Palmar,plantar,axilar
8	1	2	19	3,4126163	11,27395716	0,000731104	Palmar, plantar
9	1	1	17	3,8421599	8,609271523	0,020353684	Palmar,axilar
10	1	1	31	3,1991744	17,96690307	0,000414932	Palmar,plantar,axillar
11	1	2	19	3,626943	14,28571429	0,003192985	Palmar,plantar,axillar
12	1	1	17	3,5196687	12,51409245	0,029791961	Palmar,plantar,axilar
13	1	1	37	2,4590164	20,48192771	0,479057951	Palmar,axilar
14	1	1	18	2,5641026	6,731813246	0,919953144	Palmar, plantar
15	1	1	22	1,8329939	15,0921659	7,382745885	Palmar, plantar
16	1	1	11	1,9367992	15,67944251	17,23783735	Palmar, plantar
17	1	2	22	2,3541453	12,35827664	24,76019784	Palmar,plantar,axilar
18	1	1	25	1,8329939	18,9511323	17,55673411	Palmar,axilar
19	1	1	19	1,8329939	17,82762692	3,783002319	Palmar,plantar,axilar

Casos	Grupos	Sexo	Idade	Caspase	Estereologia	Picrosirius	Localização da hiperidrose
20	1	1	20	1,8329939	17,80660377	23,06404242	Palmar,axilar
21	1	1	28	2,5641026	13,88564761	0,193099599	Palmar,plantar,axilar
22	1	1	14	2,145046	20,83847102	0,529225622	Palmar,plantar,axilar
23	1	1	10	2,0408163	15,47344111	0,188214914	Palmar,plantar,axilar
24	1	1	33	1,7293998	21,31782946	1,869003472	Palmar,axilar
25	1	1	37	2,4590164	13,46153846	0,848850291	Palmar, plantar
26	1	1	27	2,3541453	15,60693642	0,28030988	Palmar, plantar
27	1	2	24	4,8218029	15,49132948	0,081143325	Palmar,axilar
28	1	1	18	2,4590164	13,55353075	1,753259524	Palmar,plantar,axilar
29	1	1	26	1,9367992	11,4735658	0,415827034	Palmar, plantar
30	1	1	24	2,5641026	14,50116009	1,880642167	Palmar,plantar,axilar
31	1	1	22	3,3057851	11,04910714	2,477469071	Palmar,plantar,axilar
32	1	2	21	2,0408163	15,03579952	1,960039794	Palmar,plantar,axilar
33	1	2	24	0,9081736	10,0896861	5,421072653	Palmar, plantar
34	1	2	24	2,2494888	16,70644391	0,838551598	Palmar, plantar
35	1	2	20	0,8064516	20,55961071	1,228320346	Palmar, plantar
36	1	2	15	2,145046	14,64821223	0,73332944	Palmar, plantar
37	1	2	32	2,145046	11,45833333	1,585200181	Palmar,plantar,axilar
38	1	1	13	2,145046	11,81102362	1,306637303	Palmar, plantar
39	1	1	35	1,3171226	11,4382786	0,767901643	Palmar, plantar
40	1	1	25	1,7293998	11,43187067	1,800827476	Palmar, plantar

Tabela 9 - Grupo II – Controle

Casos	Grupos	Sexo	Idade	Caspase	Estereologia	Picrosirius
1	2	2	17	0,8064516	4,741833509	22,30603039
2	2	1	51	1,1122346	14,88372093	0,55837718
3	2	2	17	0,7049345	12,88483466	1,512595541
4	2	1	60	1,4198783	9,051254089	5,963332391
5	2	1	29	1,010101	6,86695279	3,219750122
6	2	2	48	0,2004008	12,92517007	1,317887355
7	2	1	22	0,8064516	7,538802661	4,875019557
8	2	2	20	0,7049345	14,68208092	6,063561158
9	2	2	68	0,7049345	5,495689655	0,276022008
10	2	1	51	0,7049345	8,599779493	12,59196317
11	2	1	46	0,7049345	7,427341227	3,902482042
12	2	1	32	0,8064516	22,35872236	0,022171853
13	2	2	39	0,5025126	14,9132948	0,302231286
14	2	2	26	0,7049345	6,805708013	1,48502674

Notas:**Grupos: 1 – Hiperidrose 2 – Controle****Sexo: 1 – Feminino 2 – Masculino**

Anexo B - Técnica do TUNEL

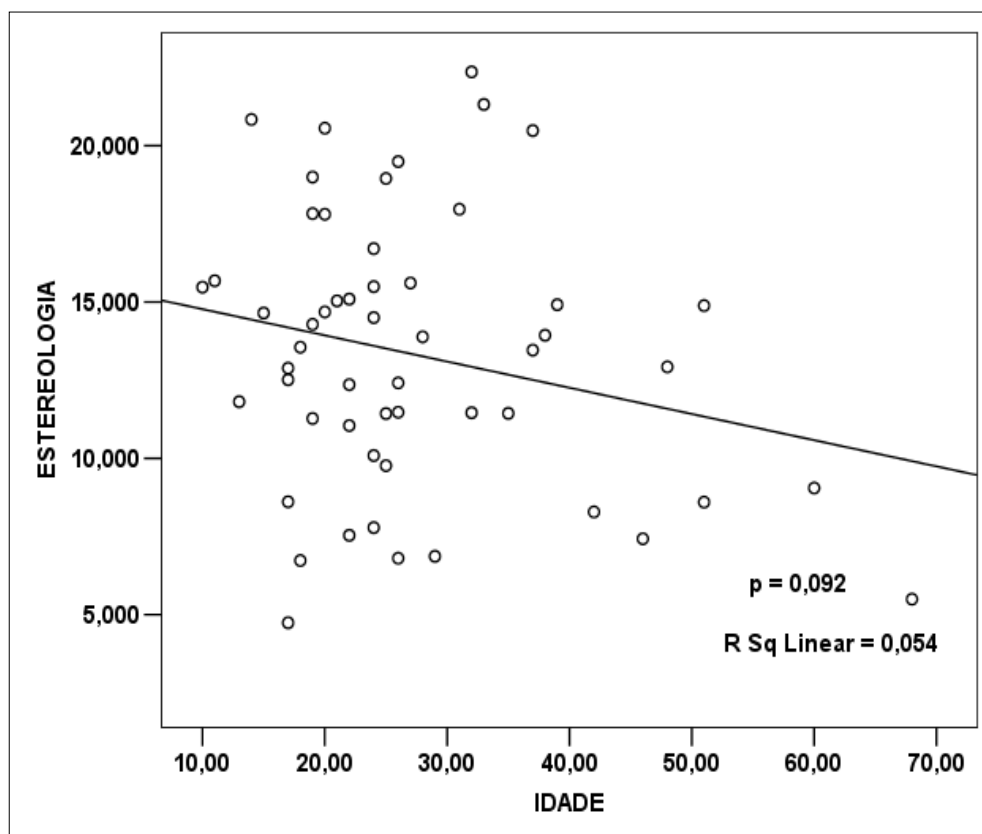
As lâminas foram desparafinizadas em 3 banhos de xilol de 5 minutos cada (um a 60 graus Celsius e dois a temperatura ambiente), reidratadas em gradiente de etanol (100%, 95%, 90%, 80%, 70%), incubadas em Proteinase K por 15-30 minutos à temperatura ambiente. Após a lavagem por 2 banhos de 3 minutos em PBS, foram incubadas em H₂O₂ 0,3% em Metanol por 30 minutos à temperatura ambiente. A seguir foram lavadas 2 vezes em PBS e, após secagem da área em torno da amostra, foram pipetados 50 µl da mistura de reação TUNEL (5µl da Solução de Enzima) (tubo1-azul), mais 45µl da Solução de Marcador (tubo2-violeta), que marca as fitas de DNA por TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase), o qual catalisa a polimerização de nucleotídeos marcados de extremidades livres 3'-OH de uma maneira independente (reação do TUNEL) por amostra. Foram incubadas as amostras sob parafilme em câmara úmida a 37 °C por 60 minutos. As lâminas foram lavadas 6 vezes em PBS, secadas as áreas em torno da amostra, pipetados 50 µl do Conversor de Peroxidase (Tubo3-amarelo, no qual a fluoresceína incorpora e detecta por um anticorpo Fab anti-fluoresceína obtidos em cabras, conjugado com soro de cavalo através da peroxidase (POD)), por amostra. Foram incubadas as amostras sob parafilme em câmara úmida a 37 °C por 30 minutos e lavadas 3 vezes em PBS por 3 minutos cada. Para a revelação, foram utilizados 50µl de DAB (0,2% + H₂O₂ 0,05% em PBS) para revelar a reação por 10 minutos à temperatura ambiente. Foram lavadas 3 vezes em PBS por 3 minutos cada, onde as amostras foram contra coradas por Verde de Metila. Após a lavagem em água destilada, desidratação por Etanol e banho em Xilol, as lâminas foram montadas em Permount.

Anexo C - Estudo Imuno-histoquímico para o anticorpo caspase 3

A imuno-histoquímica (IHQ) utilizada para a pesquisa de anticorpo Caspase 3, em tecido ganglionar simpático, foi realizada usando-se o método Biotina-estreptavidina peroxidase. Os blocos selecionados foram submetidos a cortes histológicos de 3µm de espessura com o uso de um micrótomo e montados sobre lâminas silanizadas (3-Aminopropil-trietoxi-silano-Sigma), sem a realização de coloração. As lâminas foram desparafinizadas e hidratadas e seguiu-se o bloqueio da peroxidase endógena com água oxigenada (H₂O₂) 10V 3% por 7 vezes de 5 minutos cada uma. Em seguida foi realizada a lavagem com água e PBS. Após os bloqueios, o anticorpo primário Caspase 3 (Cód.: sc1226, Santa Cruz Biotechnology Inc.) título 1:300 para material parafinado, foi diluído em BSA e aplicado sobre os cortes e controles, e as lâminas incubadas “overnight”. As lâminas então foram lavadas em PBS e incubadas pelo Kit System-HRP (DakoCytomation K0690). Após essa etapa, as lâminas foram lavadas em PBS e seguiu-se a revelação pelo cromógeno 3,3 Diaminobenzidine (DAB) (Sigma Chemical Co, St Louis, MO, EUA). As lâminas foram lavadas abundantemente em água corrente e contracoradas com Hematoxilina de Harris (Merck,Darmstadt,Alemanha).Em seguida, as mesmas foram lavadas em água corrente, desidratadas e montadas com resina para microscopia Entellan (Merck,Darmstadt,Alemanha).

Anexo D – Regressão Linear (“scatterplot”)

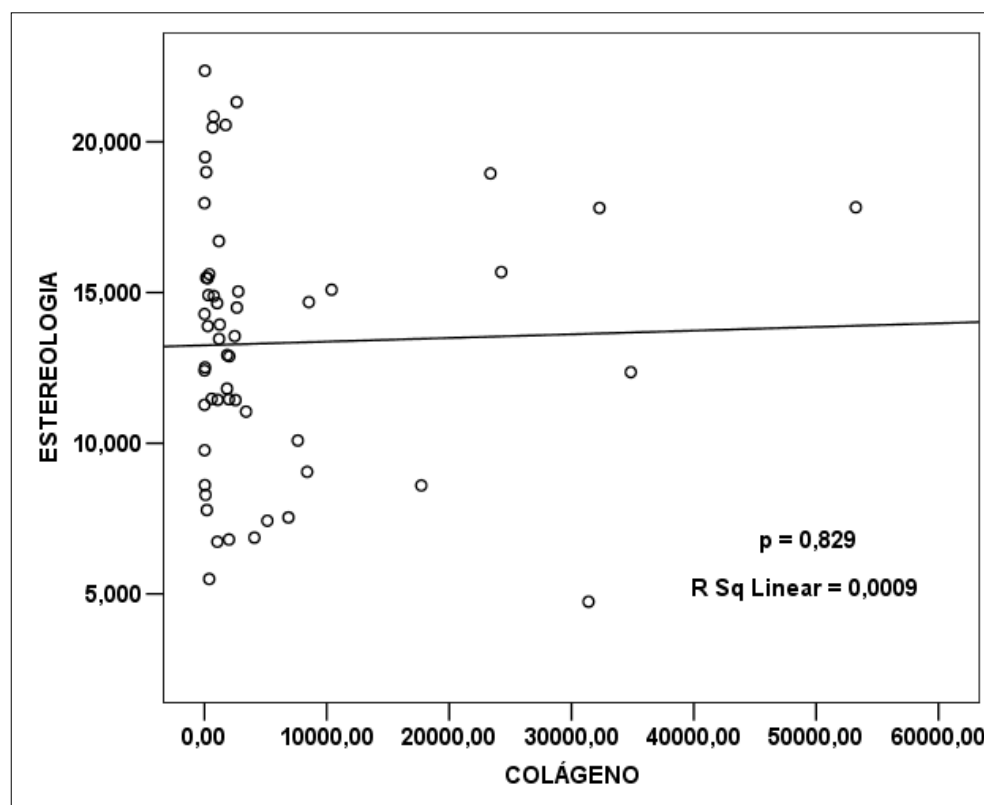
1) IDADE X ESTEREOLOGIA (TOTAL)



CORRELAÇÃO DE PEARSON

r	p
-0,232	0,092

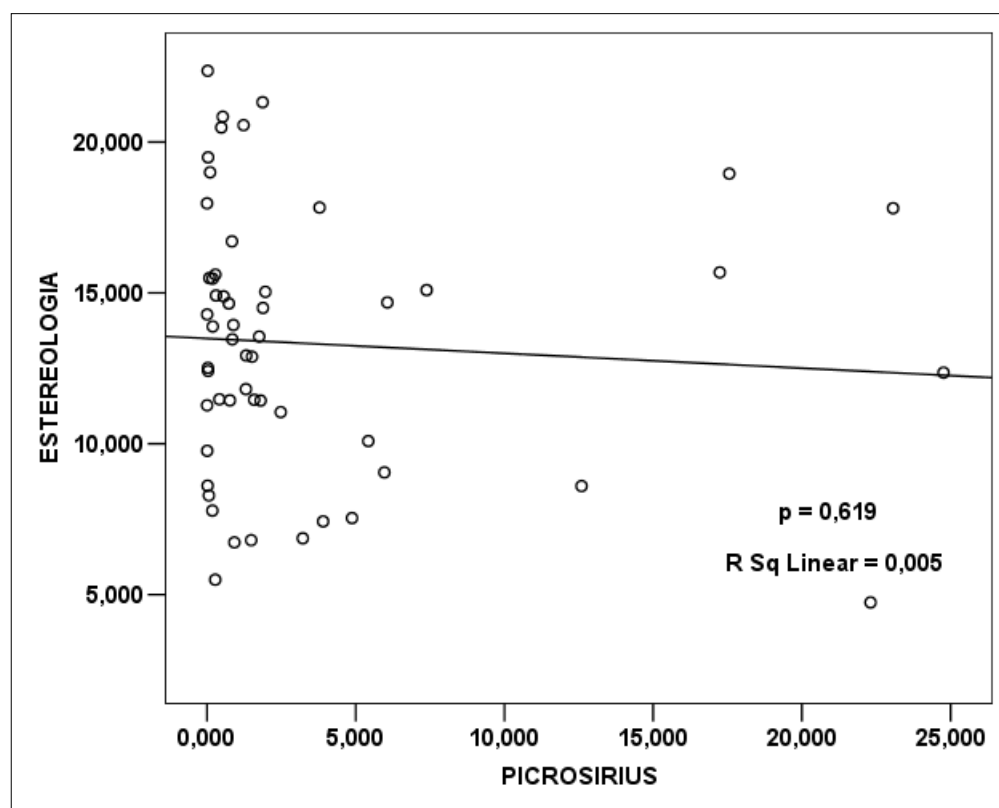
2) COLÁGENO X ESTEREOLOGIA (TOTAL)



CORRELAÇÃO DE PEARSON

r	p
0,030	0,829

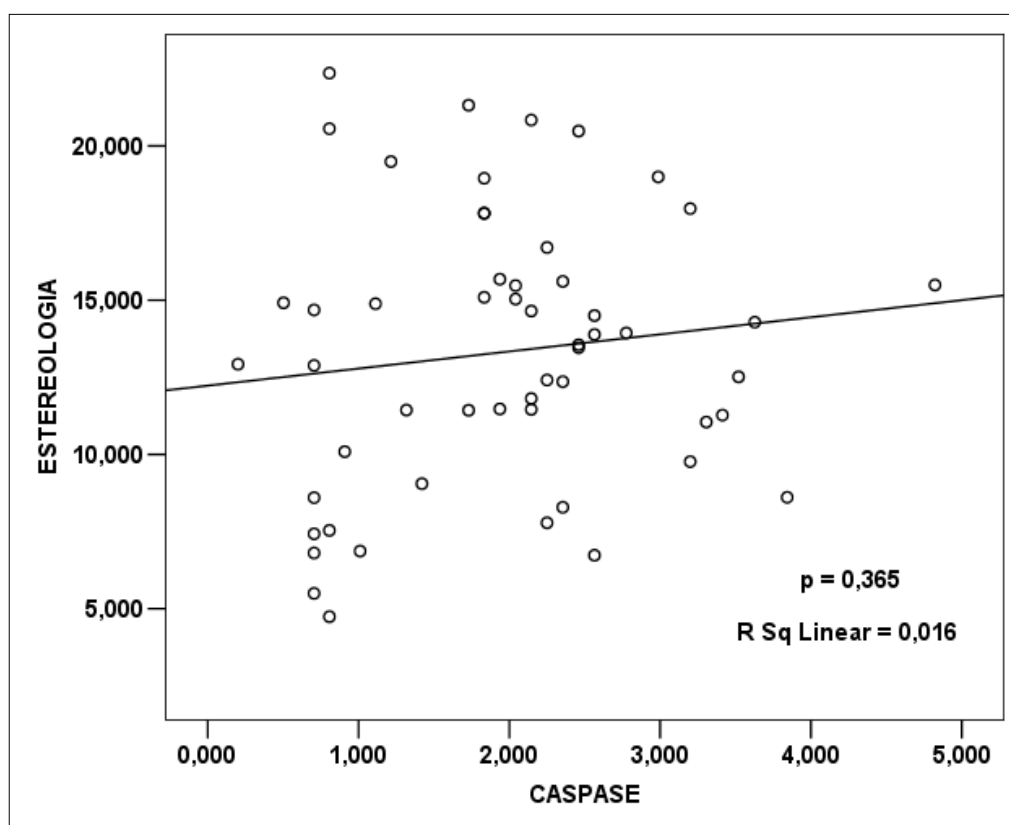
3) PICROSIRIUS X ESTEREOLOGIA (TOTAL)



CORRELAÇÃO DE PEARSON

r	p
-0,069	0,619

4) CASPASE X ESTEREOLOGIA (TOTAL)



CORRELAÇÃO DE PEARSON

r	p
0,126	0,365

8. Referências Bibliográficas

- 1) Boley TM, Belangee KN, Markwell S, Hazelrigg SR. The effect of thoracoscopic sympathectomy on quality of life and symptom management of hyperhidrosis. J Am Coll Surg 2007; 204:435-8.
- 2) Yazbek G, Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Ishy A, Puech Leão. Palmar hyperhidrosis. Wich is the best level of denervation using videoassisted thoracoscopic sympathectomy: T2 or T3 ganglion . J Vasc Surg 2005; 42: 281-5.
- 3) Strutton DR, kowalski JW, Glaser DA, Tang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. J Am Acad Dermatol. 2004; 51: 241-8.
- 4) Tu YR, Li X, Lin M, Lai FC, Li YP, Chen JF, et al. Epidemiological survey of primary palmar hyperhidrosis s in Fuzhou of People`s Republic of China. Eur J Cardiothoracic Surg. 2007; 31: 737-739.
- 5) Kao MC, Lee WY, Yip KM, Hsiao YY, Lee YS, Tsai JC. Palmar hyperhidrosis in children: treatment with video endoscopy laser sympathectomy. J Ped Surg 1994; 29, 387-91.
- 6) Ro KM, Cantor RM, Lange KL, et al. Palmar hyperhidrosis: Evidence of genetic transmission. J Vasc Surg 2002; 35, 382-386.
- 7) Swartling C, Naver H, Pihl-Lundin, Hagforsen E, Vahlquist A. Sweat gland morphology and periglandular innervation in essential palmar hyperhidrosis before and after treatment with intradermal botulinum toxin. Journal American Acad Dermatol 2004; volume 51, number 5, 739-45.
- 8) Aamir H, Nowel S. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. Canadian Medical Association Journal 2005; volume12, Number 1, January 4.

- 9) Atkinson JL, Fealey RD. Sympathotomy instead of sympathectomy for palmar hyperhidrosis: minimizing postoperative compensatory hyperhidrosis. *Mayo clin Proc* 2003 Feb; 78(2): 167-72.
- 10) Isabelle T, Justin B, Janet V, Robert A.S. Palm plantar hyperhidrosis: A therapeutic challenge. *American Family Physician* 2004 March 1; vol 69, number 5.
- 11) Moya J, Ramos R, Prat J, Morera R, Bernat R, Villalonga R, Ferrer G. Histopathological changes in sympathetic ganglia of patients treated surgically for palmar-axillary hyperhidrosis. A study of 55 biopsies. *Archivos de Bronconeumologia*. 01-MAR-2003; 39(3): 115-7.
- 12) Ledda M, Barni L, Alticri L, Pannese E. Changes with age in the Golgi apparatus of rabbit spinal ganglion neurons. *Tissue Cell* 2001; 33:342-6.
- 13) Schmidt RE, Beaudet L, Plurad SB, Snider WD, Ruit KG. Pathologic alterations in pre and postsynaptic elements in aged mouse sympathetic ganglia. *J Neurocytol* 1995; 24:189-206.
- 14) Guski G, Shvalev NV, Sosunov AA. Ultra structure of neurons of the human sympathetic ganglia after sudden death (morphometric study). *Arkh Anat Gistol Embriol* 1990; 99:26-30.
- 15) Moura Junior NB, Das-Neves-Pereira JC, Campos JRM, Oliveira FRG, Wolosker N, Parra ER, Capelozzi VL, Jatene FB. Preservation of Alpha 3 Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Expression in Sympathetic Ganglia after Brain Death. *Molecular Neurobiology*. 2012; 45, 362-365.

- 16) Moura Junior NB. Estudo anátomo funcional de gânglios da cadeia simpática torácica na hiperidrose primária. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2012.
- 17) Brent DM, Hong TB, Kristi LH, Kent WK, Michael AC, Craig AVDV, Todd H. Thoracoscopic sympathectomy for palmaris hyperhidrosis. *Southem Medical Journal*.2003; vol 96, number 3: 254-258.
- 18) Kauffman P. Simpatectomias. In: Raia AA, Zerbine EJ. *Clinica Cirúrgica Alípio Corrêa Neto*. São Paulo. Sarvier, 1988.4A Ed Vol. 2. pp.84-101.
- 19) Campos JRM, Kauffman P, Ghefter MC: Simpatectomia cérvico-torácica por video-toracoscopia. *Vivali* 2001. Vol. 4. Cap. 13. pp.1-8.
- 20) Yarzebski JL, Wilhinson HA. T2 and T3 sympathetic ganglia in the adult human: cadaver and clinical radiographic study and its clinical application. *Neurosurgery* 1987 Sep; 21(3): 339-42.
- 21) Kuntz A. Distribution of the sympathetic rami to the brachial plexus: its relation to sympathectomy affecting the apper extremity. *Arch surg* 1927; 15:871-7.
- 22) Chung IH. Anatomical variations of the T2 nerve root (including the nerve of Kuntz) and their implications for sympathectomy. *J thorac cardiovasc Surg* 2002; 123(3): 498-500.
- 23) Cohen Z, Levi I, Pinsk I, Mares AJ. Thoracoscopic Upper Thoracic Sympathectomy for Primary Palmar Hyperhidrosis-The Combined Pediatric, Adolescents and Adult Experience. *Eur J Surg: Suppl* 1998; 580:5-8.

- 24) Gibbons C, Freeman R. The evaluation of small fiber function- autonomic and quantitative sensory testing. *Neurologic clinics* 2004; volume 22, number 3.
- 25) Wolosker N, Yasbek G, de Campos JRM, Munia MA, Kauffman P, Jatene FB, Puech-Leão P. Quality of life before surgery is a predictive factor for satisfaction among patients undergoing sympathectomy to treat hyperhidrosis . *Journal of Vasc Surg* 2010; vol 51, number 5, 1190-4
- 26) 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. *Journal of Vascular Surgery* 2012; 55: 1696-700.
- 27) Drott C. The History of cardiothoracic sympathectomy. *Eur J Surg Suppl* 1994; 572-577.
- 28) Baumgartner FJ, Toh Y. Severe Hyperhidrosis: clinical features and current thoracoscopic surgical management. *Annals Thoracic Surgery* 2003; 76:1878-1883.
- 29) Licht PB, Pilegaard HP. Severity of Compensatory Sweating after thoracoscopic Sympathectomy. *Annals Thoracic Surgery* 2004; 78:427-31.
- 30) Reisfeld R, Nguyen R, Pinini A. Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: experience with both cauterization and clamping methods. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12:255-67.
- 31) Sugimura H, Spratt EH, Compeau CG, Kattail D, Shargall Y. Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis: Long term results

- and reversibility. *Journal of Thorac and Cardiovascular Surg* 2009; 137: 1370-1375.
- 32) Gossot D, Karibi H, Ciliandro R et al. Early complications of thoracic endoscopic sympathectomy. A prospective study of 940 procedures. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1116-19.
 - 33) Cameron AE. Complications of endoscopic sympathectomy. *Eur J surg* 1998; 164:33-35.
 - 34) Doolabh N, Horswell S, Williams M et al. Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis: indications and results. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:410-414.
 - 35) Cerfolio RJ, de Campos JRM, Bryant AS, Connery CP, Miller DL, De Camp MM, McKenna RJ, Krasna MJ. The Society of thoracic surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2011; 91, 1642-8
 - 36) Campos JRM, Kauffman P, Werebe EC, Andrade Filho LO, Kusniek S, Wolosker N, Jatene FB. Quality of Life, Before and After Thoracic Sympathectomy: Report on 378 Operated Patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:886-891.
 - 37) Liu Y, Yang J, Liu J, Yang F, Jiang G, Li J, Huang Y, Wang J. Surgical treatment of primary palmar hyperhidrosis: a prospective randomized study comparing T3 and T4 sympathectomy. *European Journal of Cardio-thoracic Surg* 2009; 35: 398-402.
 - 38) Ishy A, de Campos JRM, Wolosker N, Kauffman P, Tedde ML, Chiavoni C, Jatene FB. Objective evaluation of patients with palmar hyperhidrosis submitted to two levels of sympathectomy: T3 and T4. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2011; 12: 545-549.

- 39) De Campos JRM, Kauffman P, Wolosker N, Munia MA, Werebe EC, Andrade Filho LO, Kuzniec S, Jatene FB. Axillary hyperhidrosis: T3/T4 versus T4 thoracic sympathectomy in a series of 276 cases. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques* .2006; vol 16, number 6: 598-603.
- 40) Munia MAS, Wolosker N, Kauffman P, de Campos JRM, Puech-Leão P. Sustained benefit lasting one year from T4 instead T3 sympathectomy for isolated axillary hyperhidrosis. *Clinics* 2008; 63: 771-4.
- 41) Chou SH, Kao EL, Lin CC, Chang YT, Huang MF. The importance of classification in sympathetic surgery and a proposed mechanism for compensatory hyperhidrosis: experience with 464 cases. *Surg Endosc* 2006; 20: 1749-53.
- 42) Lyra RM, Campos JRM, Kang DWW, Loureiro MP, Furian MB, Costa MG et al. Diretrizes para a prevenção, diagnóstico e tratamento da hiperidrose compensatória. *J Bras Pneumol*. 2008; 34 (11): 967-977.
- 43) Lin TS, Kuo SJ, Chou MC. Uniportal endoscopic thoracic sympathectomy for treatment of palmar and axillar hyperhidrosis: analysis of 2000 cases. *Neurosurgery* 2002; 51(5 suppl): 84-87.
- 44) Ng I, Yeo TT. Palmar hyperhidrosis: intraoperative monitoring with laser Doppler blood flow as guide for success after endoscopic thoracic sympathectomy. *Neurosurgery* 2003; 52:127-31.
- 45) Lin Ts, Fang HY, Wu CY. Repeat transthoracic endoscopic sympathectomy for palmar and axillary hyperhidrosis. *Surg Endosc* 2000; 14:134-6.

- 46) Rieger R, Loureiro MP, Pedevilla S, Oliveira RA. Endoscopic lumbar sympathectomy following thoracic sympathectomy in patients with palmo plantar hyperhidrosis. *World J Surg.* 2011; 35 (1): 49-53.
- 47) Sayeed RA, Niamey I, Ghauri SK, Poskitt KR. Quality of Life After Transthoracic Endoscopic Sympathectomy for Upper Limb hyperhidrosis. *Eur J Suppl.*1998; 580:39-42.
- 48) Amir M, Arish A, Weinstein Y, Pfeffer M, Levy Y. Impairment in quality of life among patients seeking surgery for hyperhidrosis (excessive sweating) (preliminary results). *Isr Psychiatry Relat Sci.* 2000;37: 25-31.
- 49) Moya A.J, Prat O J, Morera AR, Ramos IR, Villalonga BR, Ferrer RG. Sympathetic dermatomes corresponding to T2 and T3 ganglia. A prospective study of 100 superior thoracic sympathicolytic procedures. *Arch bronconeumol* 2003 Jan; 39(1) 19-22.
- 50) Hsia CCW, Hyde DM, Ochs M, et al. on behalf of the ATS/ERS Joint Task Force on the Quantitative Assessment of Lung Structure. An Official Research Policy Statement of the American Thoracic Society/European Respiratory Society: Standards for Quantitative Assessment of Lung Structure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010: 181; 394–418.
- 51) Grivicich I, Regner A, Rocha AB. Morte Celular por Apoptose. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53 (3): 335-343.
- 52) Rozin GF, Gomes MM, Parra ER, Kairalla RA, de Carvalho CR, Capelozzi VL. Collagen and elastic system in the remodeling process of major types of idiopathic interstitial pneumonias (IIP). *Histopathology* 2005; 46:413-21.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇONº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:.....TELEFONE:DDD (..).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

ANÁLISE MORFOMÉTRICA DE NEURÔNIOS DE GÂNGLIOS SIMPÁTICOS
TORÁCICOS DE PACIENTES COM E SEM HIPERIDROSE PRIMÁRIA PALMAR

2.PESQUISADOR : FLÁVIO ROBERTO GARBELINI DE OLIVEIRA

CARGO/FUNÇÃO:PÓS-GRADUANDO INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 79104-SP

UNIDADE DO HCFMUSP: DISCIPLINA DE CIRURGIA TORÁCICA

3.AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

Durante a realização de sua cirurgia para correção de suor excessivo nas mãos, foi necessária a retirada de um fragmento de um gânglio simpático, para que houvesse interrupção do suor. Na ocasião, este gânglio foi encaminhado para o banco de material biológico do Instituto de Patologia de Araçatuba-SP. Este material é guardado por 20 anos e após esse período deverá ser descartado, já que não apresenta utilidade para o paciente após a sua retirada. Neste momento, estamos realizando um estudo que tem por objetivo comparar gânglios de pessoas com suor excessivo nas mãos com gânglios de pessoas que apresentam suor considerado normal, para sabermos se o suor excessivo é proveniente de alterações do próprio gânglio. Assim, solicitamos sua autorização para utilização do gânglio retirado durante a sua cirurgia e que está armazenado no Instituto de Patologia de Araçatuba para análise durante este estudo. Não há risco ou benefício direto para o participante desta pesquisa, porém, este estudo poderá contribuir no futuro para conhecermos melhor a doença que provoca o suor excessivo (hiperidrose) e seu tratamento.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são os Drs. Flávio Roberto Garbelini de Oliveira e José Ribas Milanez de Campos que podem ser encontrados no endereço Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar – Cerqueira César – São Paulo, SP Telefone(s) 11 (3069-5248). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição; Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente; Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores; Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Análise morfométrica de neurônios de gânglios simpáticos torácicos de pacientes com e sem hiperidrose primária palmar".

Eu discuti com os Drs. Flávio Roberto Garbelini de Oliveira e José Ribas Milanez de Campos sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Apêndice 2 – Aprovação do projeto pela CAPPesq



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 21/10/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1051/09**, intitulado: "**ANÁLISE MORFOMÉTRICA DE NEURÔNIOS DE GÂNGLIOS SIMPÁTICOS TORÁCICOS DE PACIENTES COM E SEM HIPERIDROSE PRIMÁRIA PALMAR**" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **José Ribas Milanez de Campos**

Pesquisador (a) Executante: **Flavio Roberto Garbelini de Oliveira**

CAPPesq, 21 de Outubro de 2009


Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

29/10/09
Evaive

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Apêndice 3 - Termo de ciência Hospital Unimed de Araçatuba



Termo de Ciência

Estou ciente que o Dr. Flávio Roberto Garbelini de Oliveira, CRM 79104, CPF 100914098-10, irá realizar o projeto intitulado ANÁLISE MORFOMÉTRICA DE NEURÔNIOS DE GÂNGLIOS SIMPÁTICOS TORÁCICOS DE PACIENTES COM E SEM HIPERIDROSE PRIMÁRIA PALMAR no programa de Pós-graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular, assim que o projeto for aprovado. O projeto terá como orientador o Prof. Dr. José Ribas Milanez de Campos e será realizado na Disciplina de Cirurgia Torácica INCOR-FMUSP.

Serão utilizados gânglios simpáticos, que estão armazenados no banco de material biológico do Instituto de Patologia de Araçatuba-SP. Os gânglios foram retirados de pacientes submetidos a simpatectomia torácica por hiperidrose palmar no Hospital Unimed de Araçatuba. Os pacientes fornecerão termo de consentimento esclarecido para a utilização do material armazenado.

Araçatuba 08 de Junho de 2009

Dr Vinicius Nakad Orsatti

Diretor Clinico

Vinicius Nakad Orsatti
Medico Ir. anestesista
CRM 88.111
Hosp. Unimed Araçatuba

Apêndice 4 – Termo de ciência Instituto de Patologia de Araçatuba



**INSTITUTO DE
PATOLOGIA DE ARAÇATUBA**

MATTAR & VERONESE S/C LTDA.

C.G.C. 51.106.110/0001-73
R. FLORIANO PEIXOTO, 808 - FONE/FAX (018) 623.6326
CEP 16015-000 - ARAÇATUBA-SP

Araçatuba 08 de junho de 2009

TERMO DE CIÊNCIA

Estou ciente que o Dr. Flávio Roberto Garbeline de Oliveira, CRM 79104, CPF 100914098-10, irá realizar o projeto intitulado ANÁLISE MORFOMÉTRICA DE NEURÔNIOS DE GÂNGLIOS SIMPÁTICOS TORÁCICOS DE PACIENTES COM E SEM HIPERIDROSE PRIMÁRIA PALMAR no programa de Pós-graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular, assim que o projeto for aprovado. O projeto terá como orientador o Prof. Dr. José Ribas Milanez de Campos e será realizado na Disciplina de Cirurgia Torácica INCOR-FMUSP.

Serão utilizados gânglios simpáticos, que estão armazenados no banco de material biológico do Instituto de Patologia de Araçatuba-SP. Os gânglios foram retirados de pacientes submetidos a simpatectomia torácica por hiperidrose palmar nos Hospitais Unimed e Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba. Os pacientes fornecerão termo de consentimento esclarecido para a utilização do material armazenado.

Dr. Luiz Alberto Veronese
CRM-SP 35040

Dr. Luiz Alberto Veronese
CRM - 35 040

Apêndice 5 – Termo de ciência Santa Casa de Araçatuba



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE ARAÇATUBA

Hospital Sagrado Coração de Jesus

Rua Floriano Peixoto, 896 - Fone (018) 3607-3000 – Fax (018) 3623-8473 - CEP 16015-000
Caixa Postal 93 - Araçatuba - SP

CGC (MF) 43 751 502 0001-67

Termo de Ciência

Estou ciente que o Dr. Flávio Roberto Garbelini de Oliveira, CRM 79104, CPF 100914098-10, irá realizar o projeto intitulado ANÁLISE MORFOMÉTRICA DE NEURÔNIOS DE GÂNGLIOS SIMPÁTICOS TORÁCICOS DE PACIENTES COM E SEM HIPERIDROSE PRIMÁRIA PALMAR no programa de Pós-graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular, assim que o projeto for aprovado. O projeto terá como orientador o Prof. Dr. José Ribas Milanez de Campos e será realizado na Disciplina de Cirurgia Torácica INCOR-FMUSP.

Serão utilizados gânglios simpáticos, que estão armazenados no banco de material biológico do Instituto de Patologia de Araçatuba-SP. Os gânglios foram retirados de pacientes submetidos a simpatectomia torácica por hiperidrose palmar na Santa Casa de Araçatuba. Os pacientes fornecerão termo de consentimento esclarecido para a utilização do material armazenado.

 **Dr. Sérgio Smolentzov**
Div. Serv. Médicos
CRM 24.151

Dr. Sérgio Smolentzov
Diretor Clínico da
Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba

Araçatuba 08 de Junho de 2009