

A SUPLEMENTAÇÃO DO ZINCO ATRELADA A TOXINA BOTULÍNICA: REVISÃO INTEGRATIVA

Karine Silva Melo¹;

Graduada, Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau), Juazeiro do Norte Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-6114-2892>.

Bárbara Milene Moraes de Souza²;

Graduanda em Medicina, Universidade Regional do Cariri (URCA), Crato, Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0005-2136-2486>.

Maria Gabriely de Lima Silva³;

Mestre em Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA), Crato, Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-2835-2521>.

Larissa Silva Clementino⁴;

Graduanda em Medicina, Universidade Regional do Cariri (URCA), Crato, Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0005-9479-2751>.

Maria Aparecida Santiago da Silva⁵;

Doutora em Química, Universidade Federal do Cariri (UFCA), Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>.

Luis Pereira-de-Morais⁶;

Doutor em Biotecnologia, Universidade Regional do Cariri (URCA), Crato, Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-6659-2502>.

Joana D'arc de Souza Piancó⁷;

Graduanda em Medicina, Universidade Regional do Cariri (URCA), Crato, Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0003-5442-0289>.

Matheus Souza Brito⁸;

Graduando em Medicina, Universidade Regional do Cariri (URCA), Crato, Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0000-9146-0982>.

Julio César Silva⁹;

Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Regional do Cariri (URCA), Crato, Ceará Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Iasminy Macedo¹⁰.

Mestre em Diversidade Biológica e Recursos Naturais, Centro Universário Paraíso (Unifap), Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>.

RESUMO: Um dos procedimentos que vem ganhando notória visibilidade é o uso da toxina botulínica (TB) para fins estéticos, é uma toxina produzida através da esporulação de uma bactéria gram-positiva e anaeróbica conhecida como *Clostridium botulinum*, descoberta no ano 1895, ano em que ocorreu um surto de botulismo. Quando administrada em doses adequadas, a TB se liga seletivamente aos receptores pré-sinápticos. Para ser eficaz, cada molécula da toxina botulínica tem que se associar a uma molécula de zinco, a cada molécula de TBA possui acoplada a si um átomo de Zn para realização da clivagem proteica. Se uma pessoa tem quantidades inadequadas de zinco nos seus tecidos, em seguida, a toxina botulínica terá um efeito significativamente reduzido. A toxina botulínica é uma endoprotease dependente de zinco, atua nas células vulneráveis clivando polipeptídeos essenciais para uma exocitose e para exercer a paralisia neuromuscular. Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, pela qual permite a construção de uma análise ampla da literatura, a pesquisa dos estudos relacionados ao tema foi realizada e analisados, artigos publicados entre os anos 2019 a 2023. Seus efeitos começam a aparecer aproximadamente depois das 24 horas, depois da aplicação e seu efeito tem entre 4 a 6 meses depois da aplicação, onde o seu efeito pode ser minimizado ou aumentado de acordo com o estilo de vida de cada paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Toxina botulínica. Zinco. Suplementação.

ZINC SUPPLEMENTATION LINKED TO BOTULINUM TOXIN: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: One of the procedures that has gained notable visibility is the use of botulinum toxin (TB) for aesthetic purposes, it is a toxin produced through the sporulation of a gram-positive and anaerobic bacterium known as *Clostridium botulinum*, discovered in 1895, the year in which it occurred an outbreak of botulism. When administered in adequate doses, TB selectively binds to presynaptic receptors. To be effective, each botulinum toxin molecule must be associated with a zinc molecule, each TBA molecule has a Zn atom attached to it to carry out protein cleavage. If a person has inadequate amounts of zinc in their tissues then

botulinum toxin will have a significantly reduced effect. Botulinum toxin is a zinc-dependent endoproteolysis that acts on vulnerable cells, cleaving essential polypeptides for exocytosis and causing neuromuscular paralysis. This is an integrative literature review study, which allows the construction of a broad analysis of the literature, the research of studies related to the topic was carried out and analyzed, articles published between the years 2019 to 2023. Its effects begin to appear approximately 24 hours after application and its effect lasts between 4 and 6 months after application. where its effect can be minimized or increased according to each patient's lifestyle.

KEY-WORDS: Botulinum toxin. Zinc. Supplementation.

INTRODUÇÃO

Na última década, houve uma procura crescente na realização de procedimentos estéticos devido a busca incessante de alcançar padrões de beleza impostos pela sociedade. Um dos procedimentos que vem ganhando notória visibilidade é o uso da toxina botulínica (TB) para fins estéticos, pois possui baixa complexidade em sua aplicação e não ocorre a obrigatoriedade de estar em centro cirúrgico por se tratar de uma técnica minimamente invasiva (RIBEIRO; SALDANHA, 2024).

A toxina botulínica (TB) é uma toxina produzida através da esporulação de uma bactéria gram-positiva e anaeróbica conhecida como *Clostridium botulinum*, descoberta no ano 1895, ano em que ocorreu um surto de botulismo. O mecanismo de ação da TB consiste em determinar paralisia neuromuscular flácida transitória por meio do processo de denervação química (GOUVEIA; FERREIRA; ROCHA SOBRINHO, 2020).

A TB exerce seu efeito por meio da inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos. Quando administrada em doses adequadas, a TB se liga seletivamente aos receptores pré-sinápticos, impedindo a fusão das vesículas contendo acetilcolina com a membrana celular. Isso resulta em uma diminuição da liberação de acetilcolina, o neurotransmissor responsável pela contração muscular (FILHO; SUGUIHARA; MUKNICKA, 2023).

A TB em estética é empregada no tratamento de assimetrias faciais, marcas de expressão, hiperidrose nas mãos, pés, axilas, face e região inguinal e em tratamento de sorriso gengival. No rejuvenescimento, a TB pode atenuar rugas em geral além de estabilizar a ponta nasal, lábios caídos, elevação de sobrancelhas e bandas plastimais. A toxina botulínica tipo A é utilizada em procedimentos estéticos provisórios considerados não cirúrgicos e minimamente invasivos. É eficaz na restauração, correção e amenizações das imperfeições faciais, proporcionando resultados satisfatórios aos pacientes (COSTA, 2022).

Para ser eficaz, cada molécula da toxina botulínica tem que se associar a uma molécula de zinco. Ela deve ligar-se ao zinco nos tecidos humanos após a injeção. Se uma pessoa tem quantidades inadequadas de zinco nos seus tecidos, em seguida, a toxina

botulínica terá um efeito significativamente reduzido. Infelizmente, nem todo zinco ingerido na dieta é absorvido, conseqüentemente não estando disponível em quantidade suficiente para associação com a molécula de toxina botulínica (COSTA, 2020).

Pode-se concluir com este estudo, que a suplementação prévia via oral com zinco aumenta o tempo do bloqueio muscular realizado pela aplicação da TB o que permite uma maior durabilidade do procedimento estético (VIGGIANI; PEREIRA, 2023).

O presente estudo teve como objetivo evidenciar o aumento da eficácia da toxina botulínica, com a suplementação de zinco antes do procedimento, aumentando a durabilidade da eficácia terapêutica.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, pela qual permite a construção de uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre a realização de futuros estudos.

A pesquisa dos estudos relacionados ao tema foi realizada e analisados, artigos publicados entre os anos 2019 a 2023, no período de janeiro de 2023 a outubro de 2023, nas bases de dados eletrônicas National Center for Biotechnology Information (PubMed/Medline), SCIELO, Biblioteca virtual em saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Onde foram utilizadas como palavras chaves: Toxina botulínica, zinco and suplementação e (botulinum toxin, zinc and supplementation)

Como critérios de inclusão, foram estabelecidos que fosse utilizado, artigos entre os anos de 2019 a 2023, por motivos de serem artigos mais atualizados, artigos em português, inglês e espanhol.

Foram excluídos aqueles artigos onde não estavam relacionados com o tema, fora da data limitada no critério de inclusão, artigos que não tinham a versão em português, inglês ou espanhol, artigos duplicados foram considerados apenas um e artigos inconclusivos

RESULTADOS

Com a seleção de artigos que se atentaram ao tema dentro dos critérios de inclusão, foram encontrados 55 arquivos dos quais 5 encaixam-se aos critérios, o quadro 1 foi construído com informações sobre os autores, ano, título do trabalho e seus objetivos.

Quadro 1. Trabalhos selecionados para discussão que se apresentaram de acordo com os critérios de inclusão.

AUTOR	ANO	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	AMOS-TRA	PRINCIPAIS RESULTADOS
VIGGIANI; PEREIRA.	2023	Efeito prolongado da toxina botulínica associada À suplementação com zinco e fitase	Investigar a correlação do mecanismo de ação da toxina botulínica no bloqueio da contração muscular associado com a suplementação via oral de cápsulas de zinco e fitase, para comprovar a efetividade na durabilidade de bloqueio muscular com TBA.	Análise quantitativa e qualitativa de caráter exploratória	44 pessoas	Dos 44 participantes 22,7% relataram satisfação no procedimento sem suplementação, enquanto 93,2% ficaram satisfeitos com o aumento da duração do efeito quando suplementado.
TRINDADE <i>et al.</i>	2023	O efeito da toxina botulínica A em pacientes com exposição gengival excessiva com e sem suplementação de zinco: ensaio clínico randomizado	Discutir os efeitos da suplementação do zinco, isolada ou associada a fitase, sobre a duração e a ação da toxina botulínica nos músculos da face de adultos e idosos.	Revisão sistemática de ensaios clínicos	123 pessoas	A toxina botulínica, é uma metalproteína dependente do zinco, mas não houve evidências científica para a prática clínica da suplementação de zinco para melhorar a ação de TB no músculo da face.
LOPES; RODRIGUES	2022	Ligação intracelular entre a toxina botulínica e covid-19	Identificar se a vacina Coronavac é capaz de alterar a ação da toxina botulínica.	Ensaio clínico	61 voluntários	O grupo RC relatou aumento das doses diárias de vitamina D e minerais como: Zinco e Cálcio e o medicamento: ivermectina. Em relação ao efeito da toxina botulínica houve uma um entode70%de seu efeito de paralisia da musculatura sendo que o período normal clínico era de 4 meses, passando para 8meses.

SEIBEL; SCARIM- BOLO.	2022	Toxina botulínica diluída com lidocaína + Epinefrina:relato de casos.	Avaliar se o uso do anestésico com vasoconstritor (lidocaína + epinefrina) como diluente da toxina botulínica é capaz de simular instantaneamente o resultado final que normalmente se espera entre 7 e 14 dias e evitando o desconforto da aplicação.	Relato de caso	6 pacientes	Os resultados desse estudo demonstraram que a lidocaína com vasoconstritor pode ser uma boa opção para diluir a toxina botulínica. Das 6 pacientes testadas, 4 apresentaram relaxamento muscular imediato na hemiface onde a diluição foi testada, proporcionando a tão almejada visualização dos resultados que normalmente se espera de 7 a 14 dias. Dessa forma, se evitaria a necessidade de futuros retoques, diminuindo assim o risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes
SHEMAIS; ELARAB; ELNAHASS	2021	O efeito da toxina botulínica A em pacientes com exposição gengival excessiva com e sem suplementação de zinco: ensaio clínico randomizado	Discutir os efeitos da suplementação de zinco, isolado ou associado à fitase, sobre a duração e ação do BT na musculatura facial de adultos e idosos.	Ensaio clínico randomizado	25 pessoas	O uso de suplementação de zinco antes da injeção de BTXA prolongou seu efeito e manteve a diminuição da exposição gengival em longo prazo, e não retornou às medidas iniciais. Os pacientes relataram altos níveis de satisfação e autoconfiança

Fonte: Própria do autor.

DISCUSSÃO

De acordo com Tieppo, Sousa (2020) a toxina botulínica é uma exotoxina produzida pela *Clostridium botulinum*, uma bactéria Gram-positiva e anaeróbica. A neurotoxina é produzida pela bactéria em sete sorotipos diferentes denominados de A – G. A Toxina Botulínica A é conhecida como a mais potente e com maior duração no uso estético, sendo

um método efetivo e seguro no tratamento das rugas.

Em Furlan *et al.* (2023) afirma que a toxina botulínica atua causando relaxamento muscular bloqueando a acetilcolina, um neurotransmissor que transporta mensagens do cérebro para as fibras musculares, impedindo assim a contração muscular. Conhecido principalmente por seu uso estético, a TB tem sido amplamente utilizado para fins terapêuticos, tratando várias condições como desordens temporomandibulares, bruxismo, dor de cabeça, dor orofacial, sialorréia, espasmo facial, hipertrofia masseter, implantes dentários e, também, reduzir o sorriso gomoso e sorriso assimétrico. Nas terapias, sua aplicação de injeção é por via muscular e, em estética, por via subcutânea.

Segundo os autores Fujita e Hurtado (2019) as neurotoxinas do *Clostridium Botulinum* são produzidas inicialmente como uma cadeia peptídica simples de 150kDa composta por 3 porções de 50kDa cada, a saber: L, Hc, e Hn, estas porções também chamadas de BONTOXILYSIN, na qual, são conectadas entre si por pontes protease-sensíveis (dissulfídricas) e desenvolvem diferentes papéis no processo de intoxicação celular e conseqüentemente bloqueio funcional. Sendo assim, a cadeia Hc é responsável pela ligação com o motoneurônio e possui duas subcadeias a Hcne e a Hcc. Por outro lado, a cadeia Hn é responsável pela internalização e translocação da membrana da célula nervosa.

Matrone *et al.* (2022) acentuam que a cada molécula de TBA possui acoplada a si um átomo de Zn para realização da clivagem proteica, porém, durante a manipulação no laboratório ele não raramente se desprende e torna a molécula inativa. A toxina botulínica é uma endoproteose dependente de zinco, atua nas células vulneráveis clivando polipeptídios essenciais para uma excitose e para exercer a paralisia neuromuscular, com isso ocorre, uma série de eventos mediada por receptores que envolvem a sua ligação, internalização produtiva com translocação dependente do pH e atividade catalítica intracelular dependente da presença do zinco, e a concentração desse oligoelemento intracelular, pode limitar a ação da toxina.

Conforme Trindade *et al.* (2023) os efeitos da BTA em termos estéticos começam a ser observados após 24 horas de aplicação, e o efeito máximo ocorre após 15 dias, mas, mudanças são observadas após seis semanas e seis meses. A ação tempo de TBA pode depender tanto da dose quanto do objetivo da aplicação. Além disso a ação do BTA é dependente do zinco devido à atividade do zinco na ativação de BT e subsequente clivagem de SNAP-25.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a toxina botulínica ou “botox” como é conhecida no mundo da estética, é o procedimento estético mais procurado entre os outros já existentes no mercado. A toxina botulínica é uma neurotoxina que vai atuar inibindo a liberação de acetilcolina, causando a paralisia temporária no músculo facial, a fim de minimizar as

marcas de expressões e causar um rejuvenescimento facial.

Seus efeitos começam a aparecer aproximadamente depois das 24 horas, depois da aplicação e seu efeito tem entre 4 a 6 meses depois da aplicação, onde o seu efeito pode ser minimizado ou aumentado de acordo com o estilo de vida de cada paciente.

Por ser um procedimento que possui um custo relativamente alto, profissionais da área de estéticas começaram a estudar possibilidades que pudessem prolongar esse efeito sem causa intoxicação.

O efeito da toxina botulínica é dependente da quantidade de reserva de zinco que possui no organismo, com isso foi observado que o seu efeito pode ser prolongado com o uso prévio de zinco, já que a toxina precisa do zinco para se ligar e cada molécula de toxina possui o zinco acoplado.

Conclui-se com o estudo realizado por diversos artigos, que a suplementação com zinco alguns dias ou semanas antes de realizar o procedimento, com toxina botulínica, prolonga o tempo de paralisia muscular, causando uma durabilidade maior do procedimento estético.

REFERÊNCIAS

COSTA, M. B. M. Efeito Da Suplementação De Zinco E Fitase No Aumento Da Durabilidade Do Tratamento Com Toxina Botulínica: Revisão de Literatura. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Harmonização Orofacial). Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, São Luís, 2020.

COSTA, M. N. Inserção E Atuação Do Profissional Farmacêutico Na Saúde Estética - Uma Revisão Integrativa. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia). Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2022.

FILHO, M. L. F; SUGUIHARA, R. T; MUKNICKA, D. P. Mecanismos de ação e indicação da Toxina Botulínica. **RSD**, v. 12, n. 6, 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/42223>. Acesso em: 3 de dezembro de 2023.

FUJITA, R; HURTADO, C. Aspectos Relevantes Do Uso Da Toxina Botulínica No Tratamento Estético E Seus Diversos Mecanismos De Ação. **Saber Científico**, v. 8, n. 120, 2019.

FURLAN, A. *et al.* Aspectos Farmacológicos Da Toxina Botulínica Tipo A Como Coadjuvante Em Suas Aplicações Terapêuticas / Estéticas. Uma Revisão De Literatura Integrativa. **Editora Acadêmica Periodicos**, v. 3, n. 1, 2023.

GOUVEIA, B. N; FERREIRA, L. L. P; ROCHA SOBRINHO, H. M. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. **RBMC**, v, 6, n. 16, 2020. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/72>. Acesso em: 2 de dezembro de 2023

LOPES, D. O; RODRIGUES, D. F. A. A. Ligação intracelular entre a toxina botulínica e covid-19. **Ciencia Latina**, v. 6, n.1, p. 3412-8, 2022. Disponível em: <<https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/1739>>. Acesso em: 3 de dezembro de 2023.

MATRONE, M. *et al.* A Otimização Dos Resultados Da Denervação Muscular Química Através Da Reconstituição Da Toxina Botulínica Do Tipo A Em Veículo Fisiológico Estéril Injetável Enriquecido Com Zinco. **Editora Acadêmica Periodicos**, v. 2, n. 1, 2022.

RIBEIRO, B; SALDANHA, L. Efeitos Adversos Da Toxina Botulínica Em Tratamento Estético. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina). Centro Superior UNA de Catalão – UNACAT, Catalão, 2021. Disponível em: <<repositorio.animaeducacao.com.br>>. Acesso em: 3 de dezembro de 2023.

SEIBEL, C. B; SCARIMBOLO, M. G. Toxina Botulínica Diluída Com Lidocaína + Epinefrina: Relato De Casos. **Aesth Orofacial Sci**, v. 3, n.3, p. 47-54. 2022. Disponível em: <<https://ahof.emnuvens.com.br/ahof/article/view/125>>. Acesso em: 3 de dezembro de 2023.

SHEMAIS, N; ELARAB, A. E; ELNAHASS, H. O efeito da toxina botulínica A em pacientes com exposição gengival excessiva com e sem suplementação de zinco: ensaio clínico randomizado. **Clin Oral Invest**, v. 25, n.1, p. 6403–6417, 2021.

TIEPPO, B. G; SOUSA, M. F. Procedimentos Estéticos Utilizado Pelo Farmacêutico. **RSM**, v. 8, n. 2, 2020. Disponível em: <<http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/132>>. Acesso em: 3 de dezembro de 2023.

TRINDADE, H. *et al.* Efeitos da suplementação de zinco na duração e ação da toxina botulínica aplicada aos músculos faciais: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. **Jornal de Oligoelementos e Minerais**, v. 5, n. 1, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtemin.2023.100080>>. Acesso em: 28 de agosto de 2023.

VIGGIANI, D. F. E. B; PEREIRA, D. K. S. Efeito Prolongado Da Toxina Botulínica Associada À Suplementação Com Zinco E Fitase. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, v. 27, n.7, p. 3733-45, 2023. Disponível em: <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/view/10107>. Acesso em: 3 de dezembro de 2023.