Faculdade Sete Lagoas

KYARA ALICE MATUSHIMA

EFEITO DO ZINCO SOBRE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

São Paulo
2022

Faculdade Sete Lagoas

KYARA ALICE MATUSHIMA

EFEITO DO ZINCO SOBRE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para conclusão do Curso de Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Prof. Rogério Marques

São Paulo
2022

Matushima, Kyara Alice
Efeito do zinco sobre a ação da toxina botulínica / Rogério Marques – 2022.
20 f. : il.; 30 cm

Orientador: Rogério Marques

Monografia – Faculdade Sete Lagoas. São Paulo, 2022. Inclui bibliografia.

1. Toxina botulínica. 2. Suplementação de zinco. I. Título

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, que permitiu que eu esteja aqui, concluindo mais uma especialização. Ele tem sido fiel e maravilhoso comigo. Sem ele ao meu lado, em minha vida, nada eu seria e nada teria.

À minha querida avó, Aparecida Leite, que sempre foi um exemplo de pessoa e nunca deixou de acreditar em mim e na minha capacidade. Hoje ela me manda energias do céu, está cuidando e olhando por mim. Mesmo longe fisicamente, nossos corações estarão sempre unidos.

À minha mãe, Sueleny Matushima, que é um exemplo de determinação e coragem. Minha melhor amiga, que sempre esteve me dando força, apoio e carinho.

Ao meu pai, José Matushima, por nunca ter deixado de acreditar em mim, pelo incentivo e apoio, por estar sempre ao meu lado, me ajudando de todas as formas.

Ao meu orientador, Rogério Marques, por ter me ajudado e guiado no decorrer deste trabalho, me dando todo o suporte necessário.

“Quando estou cercado de problemas e dificuldades, uma coisa me anima e consola: a sua promessa me enche de força e poder para enfrentar a situação”.

(**Salmos, 119:50**)

RESUMO

A toxina botulínica é uma das substâncias biológicas mais venenosas conhecidas. É uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, um bastonete anaeróbio Gram-positivo, formador de esporos, comumente encontrado em plantas, no solo, na água e no trato intestinal de animais. Alan Scott demonstrou pela primeira vez a eficácia da toxina botulínica tipo A para o controle do estrabismo em humanos. Atualmente, é utilizada em quase todas as subespecialidades da medicina. A principal desvantagem da toxina botulínica é a duração transitória de seu efeito. As toxinas são proteases zinco-dependentes e, portanto, o presente trabalho teve como objetivo verificar se a suplementação de zinco pode ajudar a aumentar a duração do efeito da toxina botulínica.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Suplementação de zinco.

ABSTRACT

Botulinum toxin is one of the most poisonous biological substances known. It is a neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, an anaerobic, gram-positive, spore-forming rod commonly found on plants, in soil, water and the intestinal tracts of animals. Alan Scott first demonstrated the effectiveness of botulinum toxin type A for the management of strabismus in humans. Currently it is used in almost every sub-specialty of medicine. The main disadvantage of botulinum toxin is the transient duration of its effect. Toxins are zinc-dependent proteases and, therefore, the present work had as objective to verify whether zinc supplementation can help increase the duration of the botulinum toxin effect.

Keywords: Botulinum toxin. Zinc supplementation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 7

2 PROPOSIÇÃO 9

3 REVISÃO DA LITERATURA 10

4 DISCUSSÃO 16

5 CONCLUSÃO 18

REFERÊNCIAS 19

1 INTRODUÇÃO

As bactérias do gênero *Clostridium* são bacilos Grampositivos anaeróbios formadores de esporos, que secretam neurotoxinas que pode causar consequências fatais em humanos, como a toxina botulínica (BT) no botulismo. Por outro lado, gera o medicamento mais utilizado na indústria cosmética e para tratar uma série de condições médicas. As toxinas botulínicas se ligam aos receptores colinérgicos, bloqueando a liberação de acetilcolina e impedindo a contração muscular dos músculos afetados (HEXSEL e DINI, 2014).

A toxina botulínica, utilizada pela primeira vez pelo Dr. Alan Scott para tratar estrabismo, posteriormente foi prescrita para o tratamento de espasmos musculares em muitas outras áreas do corpo (WRIGHT, LAX e MEHTA, 2018). Depois disso, foi aprovada para o tratamento de várias desordens de espasticidade e outras condições. Atualmente é utilizada em quase todas as subespecialidades da medicina. Em 2002, a *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou a toxina botulínica para o uso cosmético, para reduzir temporariamente as linhas de expressão da glabela (NIGAM e NIGAM, 2010).

Apesar de a *Clostridium botulinum* produzir sete tipos de toxinas (A, B, C, D, E, F e G) (DESTA, MELAKU e ABDELA, 2016), apenas a neurotoxina botulínica A e a neurotoxina botulínica B (BoNT-B) estão comercialmente disponíveis e aprovadas para usos cosméticos e/ou terapêuticos em humanos (HEXSEL e DINI, 2014).

Embora seja um procedimento seguro e eficaz, podem ocorrer algumas reações adversas, dependentes da localização e quantidade aplicada, incluindo: dor, eritema, edema no local da aplicação; náusea; dor de cabeça; reação alérgica; hipoestesia (sensação de dormência ou anestesia transitória); entorpecimento temporário da região; xerostomia (boca seca) e alteração de voz (PEDRON, 2014).

A duração típica do efeito dessa toxina é de 3 a 4 meses, dependendo de vários fatores, incluindo dose, concentração, técnica de injeção, resposta imune do paciente e outros (GART e GUTOWSKI, 2016), sendo essa a principal desvantagem da toxina botulínica: seu efeito transitório.

Assim, a toxina botulínica e seus mecanismos de ação têm sido constantemente estudados, a procura por meios de aumentar a eficácia e a duração dos tratamentos, tendo sido sugerido que a suplementação de zinco pode contribuir para isso.

2 PROPOSIÇÃO

O presente trabalho, realizado por meio de revisão da literatura, teve como objetivo investigar a ação do zinco sobre a duração do bloqueio muscular após a aplicação de toxina botulínica tipo A.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Segundo Simpson, Maksymowych e Hao (2001), a toxina botulínica é uma endoprotease dependente de zinco, que atua em células vulneráveis para clivar polipeptídeos essenciais para a exocitose. Para exercer esse efeito de envenenamento, a toxina deve passar por uma sequência complexa de eventos, que envolve ligação, internalização produtiva e expressão intracelular da atividade catalítica. Os resultados apresentados no estudo dos autores mostram que os quelantes solúveis removem rapidamente o Zn^{2+} de seu sítio de ligação na toxina botulínica e essa remoção do cátion resulta na perda de atividade catalítica em preparações de células livres ou quebradas.

Lebeda *et al.* (2010) afirmam que as neurotoxinas botulínicas (BoNT, sorotipos A-G) são algumas das proteínas mais conhecidas e são os agentes causadores do botulismo. Após a exposição, a neurotoxina se liga e entra nas terminações nervosas colinérgicas periféricas e cliva, de modo específico e seletivo, uma ou mais proteínas SNARE para produzir paralisia flácida. A revisão dos autores é centrada na cinética das atividades proteolíticas dependentes de zinco dessas neurotoxinas e descreve brevemente inibidores, ativadores e fatores subjacentes à persistência da ação da toxina.

Simpson (2013) afirma que há literatura que descreve a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação da toxina botulínica. Em seu trabalho, o autor revela que a toxina pode ser absorvida por via oral e inalatória. O principal mecanismo de absorção é a ligação e transporte através das células epiteliais. A toxina que entra no corpo passa por uma fase de distribuição, que é bastante curta, e uma fase de eliminação, que é relativamente longa. Durante a fase de distribuição, a toxina botulínica migra para o microcompartimento perineuronal nas proximidades de células vulneráveis, como terminações nervosas colinérgicas. Somente essas células possuem capacidade de acumular seletivamente a molécula. Quando a toxina se move da membrana da célula para o interior da célula, sofre morte programada. Isso coincide com a liberação da cadeia leve cataliticamente ativa, que paralisa a transmissão intraneuronal. Supõe-se que o metabolismo sistêmico e a eliminação sejam via fígado. A análise da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação da toxina ajuda a criar uma história de vida da molécula no corpo. Isso traz muitos benefícios, incluindo: a) esclarecer os mecanismos subjacentes à doença botulismo, b) fornecer insights para

o desenvolvimento de contramedidas médicas contra a toxina, e c) ajudar a explicar o significado de uma dose letal de toxina.

Segundo Cohen (2014), um artigo publicado por Koshy e col. (2012) relatou o “Efeito da Suplementação Dietética de Zinco e Fitoestase nos Tratamentos de Toxinas Botulínicas” e concluiu alegando a descoberta de “um papel potencialmente significativo para a suplementação com zinco e/ou fitase no aumento do grau e duração de toxina botulínica no tratamento de rítides faciais estéticas, blefaroespasmo essencial benigno e espasmo hemifacial”. Assim, Cohen realizou um artigo com o objetivo de examinar estas alegações publicadas quanto a possíveis erros metodológicos e de concepção e potenciais fontes de parcialidade. Para tanto, o autor avaliou os resultados publicados em comparação com a literatura publicada sobre deficiência de zinco, o papel da fitase, relatórios prévios de um efeito do zinco sobre a atividade da toxina botulínica, questões de design e execução do estudo e se os resultados do estudo relatados apoiaram as conclusões do mesmo. O autor encontrou que há múltiplas questões presentes no estudo relatado, que parecem invalidar as suas conclusões. Estas áreas incluem a falta de evidências diretas da presença de deficiência clínica ou subclínica do zinco na população em estudo ou do nível de fitato na população em estudo suficiente para interferir na absorção de zinco nestes sujeitos. Além disso, há ambiguidade quanto à dose real de zinco também utilizada, bem como no próprio desenho do estudo. Também há falha do estudo através do "desmascaramento" do design cruzado. Há potencial conflito de interesse financeiro na execução do estudo que pode ter distorcido os resultados relatados. Finalmente, há dados inadequados apresentados para avaliar as alegações de uma “nova descoberta” relativamente às três entidades da doença notificadas e as várias toxinas botulínicas utilizadas em cada um dos três braços de tratamento do estudo. Com base nesta avaliação, parece que se justifica um elevado nível de ceticismo clínico e científico em relação a qualquer reivindicação de um efeito benéfico de suplementos de zinco e fitase sobre a eficácia ou potência de quaisquer toxinas botulínicas nas condições relatadas.

Hexsel e Dini (2014) afirmam que a toxina botulínica é uma neurotoxina produzida por *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva, com sorotipos diferentes. Bloqueia a liberação de acetilcolina após a ligação aos receptores colinérgicos pré-sinápticos, evitando assim a contração muscular dos músculos afetados. Os efeitos musculares da toxina botulínica geralmente duram

cerca de 3 a 6 meses. Somente a neurotoxina botulínica A (BoNT-A) e a neurotoxina botulínica B (BoNT-B) estão disponíveis comercialmente e são aprovadas para usos cosméticos e terapêuticos. A BoNT-A é o sorotipo mais utilizado e a onabotulinumtoxina tipo A (ONA) e a abobotulinumtoxina tipo A (ABO) são os produtos protótipos. As principais indicações cosméticas de toxina botulínica são rugas faciais dinâmicas, incluindo os três terços da face, assimetria facial e hipertrofia, bem como bandas platismais. As injeções de BoNT-A podem ser combinadas com segurança com diferentes procedimentos estéticos. As injeções de toxina são consideradas um procedimento seguro e eficiente, quando realizado por profissional experiente. Os efeitos colaterais são temporários e geralmente relacionadas à injeção.

De acordo com Small (2014), a injeção de toxina botulínica para tratamento de rugas faciais é o procedimento cosmético mais realizado nos Estados Unidos e é um dos procedimentos de entrada mais comuns para os clínicos que buscam incorporar tratamentos estéticos em sua prática. O tratamento de linhas de expressão e pés de galinha, que são as indicações cosméticas aprovadas pela FDA (Food and Drug Administration), e linhas horizontais da testa, oferece resultados previsíveis, tem poucos efeitos adversos e está associado à alta satisfação do paciente. As rugas são formadas por atrofia dérmica e contração repetitiva da musculatura facial subjacente. A toxina botulínica é uma neurotoxina potente que inibe a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. A injeção de pequenas quantidades de toxina botulínica em músculos hiperativos específicos causa relaxamento muscular localizado que suaviza a pele sobrejacente e reduz as rugas. Os efeitos da toxina botulínica levam cerca de duas semanas para se desenvolverem completamente e duram de três a quatro meses. As rugas dinâmicas, vistas durante a contração muscular, produzem resultados mais dramáticos do que as rugas estáticas, que são visíveis em repouso. A injeção de toxina botulínica é contraindicada em pessoas com tendência a queloide, distúrbios neuromusculares (por exemplo, miastenia gravis), alergias a constituintes de produtos de toxina botulínica e transtorno dismórfico corporal. Podem ocorrer pequenos hematomas com a injeção de toxina botulínica. A blefaroptose temporária e a ptose do supercílio são complicações raras e dependentes da técnica; a incidência diminui à medida que a habilidade do injetor melhora.

Hallett (2015) diz que, apesar de as etapas da ação da neurotoxina botulínica (BoNT) sejam bem conhecidas, os fatores subjacentes ao tempo dessas etapas não são totalmente compreendidos. Depois que a toxina é injetada em um músculo, ela se

deposita no espaço extracelular e deve ser captada nos terminais nervosos. Mais toxina será absorvida se estiver próxima à placa terminal. A toxina é distribuída principalmente por convecção e provavelmente há pouca difusão. A toxina que não é absorvida irá para a circulação geral, onde pode ter um leve efeito sistêmico. A captação é dependente da atividade e da temperatura. Pode ser útil o incentivo das contrações musculares indesejadas após a injeção. O resfriamento diminuirá a absorção. Os tempos de eliminação do espaço extracelular e a absorção da toxina não estão bem estabelecidas, mas provavelmente são medidos em minutos. O tempo desde a injeção até o enfraquecimento é determinado por quanto tempo leva para obter dano suficiente das proteínas SNARE para interferir na liberação sináptica. As toxinas são proteases dependentes de zinco e zinco suplementar pode produzir um efeito maior. Haverá fraqueza enquanto houver toxina residual na terminação nervosa.

Segundo Desta, Melaku e Abdela (2016), o botulismo é uma doença bacteriana neuroparalítica grave, causada por bactérias Gram positivas, anaeróbicas, microrganismos formadores de esporos, Clostridium botulinum, referida como bactérias produtoras de neurotoxina botulínica (BoNT). O objetivo do trabalho dos autores foi revisar a toxina botulínica e seu significado biológico. Esta bactéria pode produzir sete tipos de toxinas (A - G), conhecidas como BoNT. A BoNT é uma toxina pré-formada altamente potente, que afeta humanos, todos os animais de sangue quente e peixes, devido ao consumo de silagem contaminada, carcaça, água, subprodutos industriais e alimentos enlatados, como carne, leite, frutas e legumes. O botulismo é uma doença importante no mundo, particularmente onde o gado pasta, e está sujeito a períodos de deficiência de proteína e fósforo. Não há limitação geográfica para o botulismo, porque ocorrem surtos esporádicos na maioria dos países. A principal via de transmissão do botulismo é por ingestão oral e infecção de feridas por esporo. Os sinais clínicos ocorrem dentro de 24 horas até 17 dias. A BoNT contém endopeptidase de zinco, que bloqueia vesícula de acetilcolina que se liga à membrana terminal do neurônio motor e causa a paralisia muscular flácida, com fraqueza muscular generalizada e disfagia. Finalmente resulta em morte, devido à parada respiratória, paralisia dos músculos da faringe e do diafragma. Não há lesão específica durante exame *post-mortem*, mas pode ser vista em casos crônicos. O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos e exames laboratoriais, como ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assey*), MPT (*Mouse Protection Test*) e cultura para isolamento de bactérias.

Jankovic (2017) diz que a neurotoxina botulínica (BoNT) surgiu como um dos agentes terapêuticos mais multifuncionais na medicina moderna, com mais aplicações clínicas do que qualquer outra droga atualmente no mercado. Inicialmente desenvolvido no tratamento de estrabismo e distúrbios neurológicos do movimento, o uso da neurotoxina botulínica vem se expandindo durante as três últimas décadas, para incluir o tratamento de uma variedade de doenças oftalmológicas, gastrointestinais, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, odontológicas, secretoras, dolorosas, cosméticas e outras condições. Com uma melhor compreensão dos mecanismos celulares da neurotoxina botulínica e avanços em biotecnologia, os futuros produtos de neurotoxina botulínica provavelmente serão ainda mais eficazes e personalizados para a indicação específica e adaptados às necessidades dos pacientes.

De acordo com Wright, Lax e Mehta (2018), a toxina botulínica é amplamente utilizada em tratamentos de rítides faciais. A duração de seus efeitos influencia os intervalos de tratamento, custo e comodidade para o paciente. Esses são fatores fundamentais para o sucesso de procedimentos estéticos. Uma revisão da literatura encontrou que a duração do efeito foi entre dois e seis meses, com a maioria experimentando perda de contração máxima por três a quatro meses. Os tratamentos podem durar entre três a quatro meses e, ocasionalmente, até seis meses. Nenhuma definição específica de eficácia foi descrita e usada para medir desfechos comparáveis.

Nascimento e Hespanhol (2020), as neurotoxinas botulínicas, produzidas naturalmente pela bactéria anaeróbia Gram-positiva *Clostridium botulinum,* possuem efeitos poderosos. Apesar de possuir vários tipos sorológicos (A, B, C1, C2, D, E, F, G), o tipo que produz a toxina botulínica utilizada na medicina e na estética é o tipo A. Na estética facial, seu efeito consiste em paralisar a musculatura, tratando e prevenindo rugas e linhas de expressão, sendo cada vez mais procurada por pessoas preocupadas com sua aparência. Devido a ser um tratamento temporário (seu efeito dura de 3 a 6 meses), há constante procura por descobrir mecanismos que prolonguem sua durabilidade, diminuindo a frequência de suas aplicações. A toxina botulínica depende do zinco para reagir no bloqueio da contração muscular. O trabalho das autoras teve como objetivo estudar o mecanismo de ação da toxina botulínica, sua dependência ao zinco e descobrir meios de prolongar/aumentar o efeito e a durabilidade da ação da toxina botulínica para seu uso estético.

Costa (2020) realizou uma revisão da literatura com o objetivo de verificar se a suplementação oral de zinco e fitase afeta a eficácia e a durabilidade do tratamento com toxina botulínica. Os resutados do estudo mostraram que há necessidade de zinco na ação da cadeia leve (50 kDa) durante a translocação no citoplasma, já que a mesma é desnaturada e o local de quelação perde zinco, precisando recuperá-lo do citosol. A autora concluiu que há poucas evidências e pesquisas adicionais são necessárias para ajudar a esclarecer o assunto.

Shemais, Elarab e ElNahass (2021) realizaram um estudo com o objetivo de determinar o efeito da ingestão oral de suplemento de zinco sobre a eficácia clínica e o efeito sustentado de injeção de toxina botulínica tipo A (BTXA), em pacientes com exposição gengival excessiva (EGD). Foram incluídos no estudo 25 participantes com exposição gengival excessiva (EGD) (13 no grupo de teste e 12 no grupo de controle) e , tratados com BTXA com e sem suplementação de zinco antes do tratamento. Os participantes foram avaliados por redução da exposição gengival excessiva e resultados de estabilidade em 2, 6, 12, 18 e 24 semanas. Questionários de satisfação do paciente foram preenchidos em 2, 12 e 24 semanas. Os resultados do estudo revelaram que após 6, 12, 18 e 24 semanas o grupo controle (BTXA) apresentou exposição gengival mediana significativamente maior do que o grupo de intervenção (suplemento de zinco com BTXA). No grupo de intervenção, a exposição gengival mediana após 24 semanas mostrou um valor mediano significativamente menor em comparação com as medidas iniciais. Os autores concluíram que o uso de suplementação de zinco antes da injeção de BTXA prolongou seu efeito e manteve a quantidade diminuída em longo prazo de exposição gengival, e não retornou às medidas iniciais. Os pacientes relataram altos níveis de satisfação e autoconfiança. A Toxina Botulínica A (BTXA) é utilizada para corrigir o sorriso gengival; no entanto, sua principal desvantagem é a curta duração de seu efeito. A ingestão oral de suplemento de zinco antes da injeção de BTXA pode manter o efeito da BTXA e aumentar sua eficácia clínica.

4 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, as indicações clínicas para a toxina botulínica aumentaram, com vários produtos aprovados pela FDA para emprego em urologia, gastroenterologia, oftalmologia, neurologia e vários outros campos (GART e GUTOWSKI, 2016; JANKOVIC, 2017).

No campo da estética, a toxina botulínica é amplamente utilizada em tratamentos de rítides faciais (WRIGHT, LAX e MEHTA, 2018); rugas faciais dinâmicas, incluindo os três terços da face, assimetria facial e hipertrofia, bem como bandas platismais (HEXSEL E DINI, 2014); linhas de expressão, pés de galinha e linhas horizontais da testa (SMALL, 2014). A duração de seus efeitos influencia os intervalos de tratamento, custo e comodidade para o paciente, fatores esses fundamentais para o sucesso de procedimentos estéticos.

A eficácia e segurança da toxina botulínica e outros aspectos do resultado bem-sucedido depende da dosagem apropriada, seleção e identificação dos músculos-alvo (por exemplo, agonistas em vez de antagonistas compensatórios), expectativas realistas, entre outros fatores (JANKOVIC, 2017).

A principal desvantagem da toxina botulínica é seu efeito pouco duradouro (de 3 a 4 meses) (GART e GUTOWSKI, 2016), requerendo sua reaplicação após esse período.

O presente estudo se propôs a verificar os agentes que podem interferir na duração do efeito da toxina botulínica para uso estético, visto que este é um fator que influencia o resultado de sua aplicação (intervalos entre os tratamentos, custo) (WRIGHT, LAX e MEHTA, (2018).

Segundo Simpson, Maksymowych e Hao (2001), Lebeda *et al.* (2010), Cohen (2014), Hallett (2015), Nascimento e Hespanhol (2020), as neurotoxinas botulínicas dependem do zinco para reagir no bloqueio da contração muscular.

Shemais, Elarab e ElNahass (2021), em seu estudo sobre sorriso gengival, concluíram que o uso de suplementação de zinco antes da injeção de toxina botulínica A prolongou seu efeito e manteve a quantidade diminuída em longo prazo de exposição gengival, e não retornou às medidas iniciais.

Segundo Wright, Lax e Mehta (2018), o zinco é necessário na ação da cadeia leve (50 kDa). A molécula da toxina botulínica é formada duas cadeias: pesada (100 kDa) e leve (50k Da) até o citoplasma. Durante a translocação para o citoplasma, a

cadeia leve é desnaturada e o sítio de quelação perde zinco, tendo então que recuperar outro zinco do pool ambiental do citosol. Como resultado, estudos recentes sugerem que o zinco pode ter um efeito na ação da ligação da toxina e, portanto, implicações potenciais sobre a longevidade.

Por sua vez, Cohen (2014), em sua revisão de literatura sobre o estudo de Koshy et al. (2012)[1], que sugere um papel potencialmente significativo para a suplementação de zinco e/ou fitase no aumento do grau e duração do efeito da toxina botulínica no tratamento de rítides faciais cosméticas, blefaroespasmo essencial benigno e espasmo hemifacial, afirma que o artigo carece de discussão quanto às possíveis preocupações de toxicidade do zinco e não discute efeitos adversos observados no estudo, exceto para alegar o efeito sobre a toxina botulínica na "melhoria da potência". Nenhum dado foi aparentemente coletado em possíveis outras fontes de zinco na dieta ou através de outros suplementos.

Os níveis de zinco podem ser aumentados através da alimentação (frango, carne, ovos, cereais integrais, feijão e legumes), porém, muitos desses alimentos podem também bloquear a absorção de zinco.

[1] KOSHY, J.C. et al. J Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. Drugs Dermatol, v. 11, n. 4, p. 507-12, 2012.

5 CONCLUSÃO

Há necessidade de pesquisas futuras para melhor compreensão do papel do zinco e de outros ativadores toxina botulínica para melhorar e prolongar seus efeitos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

COHEN, J.L. Scientifi c skepticism and new discoveries: An analysis of a report of zinc/phytase supplementation and the efficacy of botulinum toxins in treating cosmetic facial rhytides, hemifacial spasm and benign essential blepharospasm. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 16, p. 258–262, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25105993/. Acesso em: 12 jan. 2022.

COSTA, M.B.M. **Efeito da suplementação de zinco e fitase no aumento da durabilidade do tratamento com toxina botulínica**: revisão de literatura. Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade de Sete Lagoas – FACSETE, São Luis, 2020.

DESTA, S.; MELAKU, M.; ABDELA, N. Botulinum Toxin and Its Biological Significance: A Review. **World Applied Sciences Journal**, v. 34, n. 7, p. 854-864, 2016. Disponível em: https://austinpublishinggroup.com/veterinary-science-research/fulltext/avsah-v3-id1021.php#:~:text=This%20toxin%20is%20a%20protein,be%20reversed%20by%20therapeutic%20options.. Acesso em: 18 jan. 2022.

GART, M.S.; GUTOWSKI, K.A. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. **Clinics in Plastic Surgery**, n. 43, v. 3, p. 459–471, 2016. Disponível em: https://www.plasticsurgery.theclinics.com/article/S0094-1298(16)30014-1/fulltext. Acesso em: 28 jan. 2022.

HALLETT, M. Explanation of timing of botulinum neurotoxin effects, onset and duration, and clinical ways of influencing them. **Toxicon**, v. 1, n. 107, p. 64-7, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26220801/. Acesso em: 12 jan. 2022.

HEXSEL, D.; DINI, T.D.F. Advanced Botulinum Toxin Injections for Dynamic Rhytides: Treating the Upper Face, Lower Face, and Beyond. **Curr Derm Rep**, n. 3, p. 103–112, 2014. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s13671-014-0075-0. Acesso em: 12 jan. 2022.

JANKOVIC, J. Botulinum toxin: State of the art. **Movement Disorders**, v. 32, n. 8, p. 1131–1138, 2017. Disponível em: https://movementdisorders.onlinelibrary. wiley.com/doi/epdf/10.1002/mds.27072Acesso em: 27 jan. 2022

LEBEDA, F.J. *et al.* The Zinc-Dependent Protease Activity of the Botulinum Neurotoxins. **Toxins**, v. 2, n. 5, p. 978-997, 2010. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153231/. Acesso em: 27 jan. 2022.

NASCIMENTO, D.A.; HESPANHOL, E.S. **Toxina botulínica e seus interferentes para uma possível durabilidade prolongada no uso estético**. Monografia apresentada no Curso de Biomedicina da Faculdade de Americana, Americana, 2020. Disponível em: Microsoft Word - _TCC2020 Biomedicina Danielle Aparecida Do Nascimento_fazer ficha (psxsistemas.com.br). Acesso em: 18 jan. 2022.

NIGAM, P.K.; NIGAM, A. Botulinum toxin. **Indian J Dermatol.**, v. 55, n. 1, 2010, p. 8–14. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418969/. Acesso em: 27 jan. 2022.

PEDRON , I.G. A utilização da toxina botulínica em Odontologia. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 68, n. 3, 2014, p. 244. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S0004-52762014000300012&script=sci_arttext. Acesso em: 29 jan. 2022.

SHEMAIS, N.; ELARAB, A.Z.; ELNAHASS, H. The effect of botulinum toxin A in patients with excessive gingival display with and without zinc supplementation: randomized clinical trial. **Clin Oral Investig**, v. 25, n. 11, p. 6403-6417, 2021. . Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950373/. Acesso em: 27 jan. 2022.

SIMPSON, L.L.; MAKSYMOWYCH, A.B.; HAO, S. **The role of zinc binding in the biological activity of botulinum toxin**. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 29, p. 27034–27041, 2001. Disponível em: https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)89820-2/fulltext. Acesso em: 27 jan. 2022.

SIMPSON, L. The life history of a botulinum toxin molecule. **Toxicon**, v. 68, p. 40-59, 2013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041010113000846. Acesso em: 22 jan. 2022.

SMALL, R. Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles. **Am Fam Physician**, v. 90, n. 3, p. 168-175, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25077722/ . Acesso em: 19 jan. 2022.

WRIGHT, G.; LAX, A. MEHTA, S.B. A review of the longevity of effect of botulinum toxin in wrinkle treatments. **British Dental Journal**, v. 224, n. 4, p. 255-260, 2018. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/29472686. Acesso em: 12 jan. 2022.