

CENTRO UNIVERSITÁRIO INTERNACIONAL UNINTER

LIVERSON MOACYR DOS SANTOS RIZZARDI

O USO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO: EFICIÊNCIA E DURAÇÃO DA TOXINA
BOTULÍNICA



CURITIBA

2023

LIVERSON MOACYR DOS SANTOS RIZZARDI

O USO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO: EFICIÊNCIA E DURAÇÃO DA TOXINA
BOTULÍNICA

Artigo de revisão apresentado como requisito parcial à conclusão da disciplina de TCC Defesa do Curso de Bacharelado em Biomedicina, Setor da Saúde, do Centro Universitário Internacional UNINTER.

Orientador(a)/Professor(a): Prof (a) Maria Cristina Modesto

CIDADE

2023

O uso da suplementação de zinco: Eficiência e duração da toxina botulínica

Liverson Moacyr dos Santos Rizzardi

RESUMO

A toxina botulínica vem sendo empregada na estética no tratamento e prevenção de rugas. A toxina botulínica tipo A é conhecida na área da estética pela sua eficácia em modular a atividade de músculos faciais diminuindo rugas e marcas de expressão, mas também é conhecida por melhorar sintomas clínicos de dor, enxaqueca, bruxismo, hiperidrose entre outros. A sua durabilidade média é de 3 a 6 meses, podendo variar de indivíduo para indivíduo. Maneiras de aumentar a durabilidade da toxina botulínica teriam grande relevância na área de estética, levando em consideração o valor de custo do procedimento, e a frequência de aplicações que poderia ser reduzido. O zinco é um mineral importante para toxina botulínica conseguir diminuir a contração muscular. Níveis baixos de zinco podem estar associados a uma baixa eficácia e durabilidade da toxina botulínica tipo A, portanto o intuito desse trabalho é apresentar os mecanismos bioquímicos da toxina botulínica tipo A e avaliar se a suplementação de zinco poderia melhorar esses processos, aumentando assim o seu efeito e durabilidade

Palavras-chave: Toxina botulínica. Suplementação. Zinco. Eficiência. Mecanismos bioquímicos.

ABSTRACT

Botulinum toxin has been used in aesthetics in the treatment and prevention of wrinkles. Botulinum toxin type A is known in the area of aesthetics for its effectiveness in modulating the activity of therapeutic muscles, wrinkles and expression marks, but it is also known for improving clinical symptoms of pain, experienced bruxism, hyperhidrosis, among others. Its average durability is 3 to 6 months, and may vary from individual to individual. Ways to increase the durability of botulinum toxin by buying a large amount of antibiotics in the area of aesthetics, taking into account the cost of the procedure and the frequency of applications that could be reduced. Zinc is an important mineral for botulinum toxin to be able to decrease muscle contraction. Low zinc levels may be associated with a low efficacy and durability of botulinum toxin type A, therefore, the intention of this work is to present the biochemical replacement of botulinum toxin type A and to evaluate whether zinc supplementation could improve these processes, thus increasing the its effect and durability.

Keywords: Botulinum toxin. Supplementation. Zinc. Efficiency. Mechanisms biochemicals.

1 INTRODUÇÃO

A preocupação com os padrões de beleza associados à juventude ganha cada vez mais destaque entre as pessoas que buscam transmitir seus valores culturais e sociais através da aparência, e assim acabam buscando tratamentos estéticos cientificamente comprovados para reproduzir uma aparência mais jovial (GIMENEZ, 2006). Tantos homens quanto mulheres que sofrem com as rugas e marcas de expressão buscam soluções para diminuir esses aspectos, prolongando a jovialidade da face ao longo do tempo (SOUZA *et al.*, 2007).

A busca pela aparência jovem aumenta a demanda pela procura por produtos e procedimentos que exerçam uma melhora nos aspectos relacionados a estética, como é o caso da toxina botulínica do tipo A (TBA), amplamente utilizada na área estética. A toxina botulínica é extraída a partir de bactéria anaeróbia chamada *Clostridium botulinum*, e a mesma produz sete diferentes sorotipos, porém dentre eles é a toxina botulínica tipo A a mais usada clinicamente pela sua eficácia (SPOSITO, 2004).

A toxina botulínica tem muitas aplicabilidades clínicas, e tem sido utilizada na por muitos profissionais de saúde para tratar condições relacionadas com a com distonia muscular (contrações musculares involuntárias), hiperidrose (transpiração em excesso), enxaqueca (cefaleia), bruxismo (desordem que consiste em ranger ou apertar os dentes durante o sono), estrabismo (desvio de um dos olhos da direção correta), bexiga hiperativa (necessidade súbita de urinar), entre outros (AZEVEDO, 2018).

Uma das principais utilidades da toxina botulínica na área da estética concentra-se em paralisar os músculos causadores das rugas e linhas de expressão facial que surgem naturalmente com o passar dos anos. Popularmente a toxina botulínica também é conhecida pela patente Botox® (toxina botulínica tipo A), uma marca registrada pela empresa Allergan que acabou se popularizando com o seu uso consagrado no tratamento de marcas de expressão e rugas diminuindo aspectos relacionados a idade (BELONI, 2018).

As toxinas botulínicas são proteases dependentes de zinco. (KOSHY *et al.*, 2012). O zinco é um mineral essencial amplamente distribuído pelo corpo humano, atuando como um cofator enzimático em várias reações bioquímicas do organismo (PEDRAZA, 2013). Estatisticamente pode-se se dizer que a deficiência de zinco

acomete cerca de um terço da população mundial (CRUZ, 2011). Nesse sentido avaliar o zinco no paciente pode ser relevante na eficiência do tratamento com toxina botulínica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

As Neurotoxinas Botulínicas (NTB) são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* e são conhecidas pela sua alta periculosidade. O seu elevado potencial de toxicidade juntamente com o seu mecanismo de ação específico, lhe confere um duplo efeito, sendo por um lado tóxico, e por outro de grande utilidade nas ciências médicas (POLY, 2002).

Dos sete soros tipos conhecidos apenas os toxinótipos A e B são usados clinicamente, sendo o tipo A de longe o mais comumente utilizado, seja na forma de toxina ou na forma de neurotoxina purificada. Seja qual for o seu toxinótipo, a toxina botulínica apresenta-se sob a forma de uma proteína de cadeia dupla de aproximadamente 1.300 ácidos aminoácidos compreendendo uma cadeia leve ligado por uma ponte dissulfeto a uma cadeia pesada organizado em três subdomínios estrutural (LACY, *et. al* 1998).

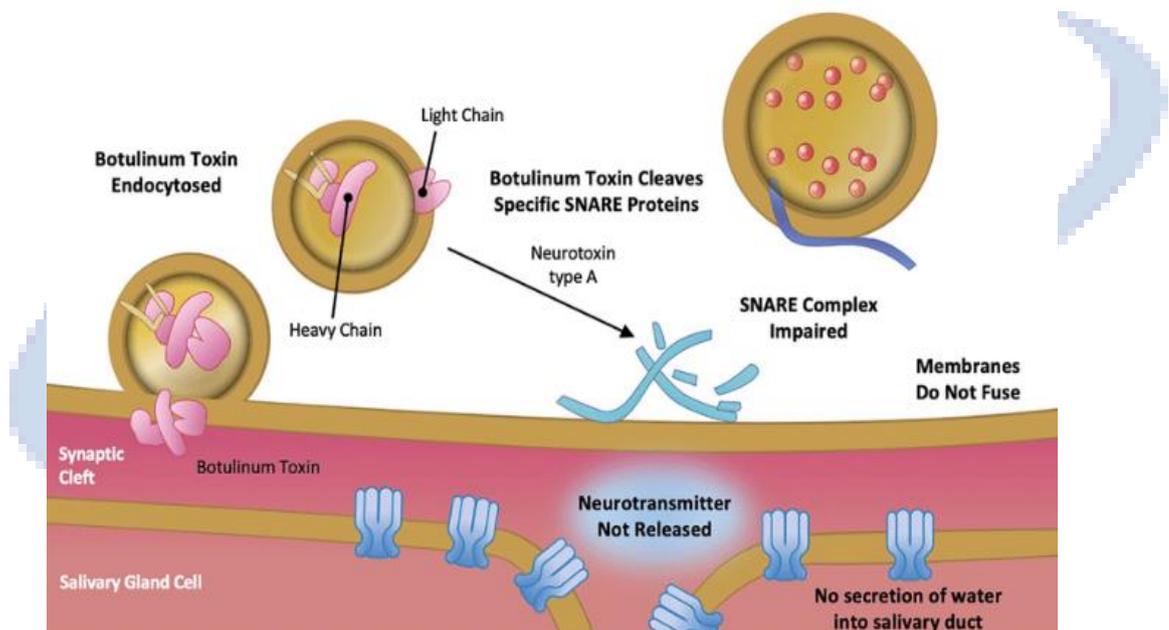
As maneiras pelas quais o tipo de neurotoxina botulínica A é usada na medicina estética, e a sua utilidade clínica se expandiram, uma vez que o papel dos músculos faciais na comunicação e expressão emocional tornaram-se mais apreciadas (HECKMANN, 2003). Assim, as estratégias de tratamento atuais com toxina botulínica buscam evitar um olhar congelado, fornecendo uma aparência mais natural e relaxada em geral (CARRUTHERS, 2004). De acordo com registros recentes, urologistas e especialistas em dor estão usando cada vez mais BoNT (Neuro toxina botulínica) para várias novas indicações. No entanto, a aplicação da BoNT em distúrbios neurológicos e na estética é provavelmente a indicação terapêutica mais comum (APOSTOLIDIS, 2008).

2.1.1 MECÂNISMO DE AÇÃO

A unidade funcional da contração do músculo esquelético compreende a placa motora, que é a junção entre o neurônio motor e a fibra muscular. O

neurotransmissor Acetilcolina (ACh) é liberado dos terminais dos axônios motores chegando aos terminais. Então, as fibras musculares se contraem quando a ACh abre um receptor colinérgico (ionotrópico) na fibra muscular, despolariza a membrana pós-sináptica (OCHOA, 1989). Ao sofrer endocitose toxina botulínica permeia a célula clivando as proteínas Snare, assim bloqueando a liberação de Acetil colina nos terminais motores e, portanto, os músculos esqueléticos não conseguem se contrair, mesmo que os potenciais de ação continuem a alcançar a placa motora (KAO, 1976). Esta característica da toxina botulínica em relação ao bloqueio muscular, traz uma grande aplicabilidade do seu uso em condições clínicas onde o excesso de contração muscular trás efeitos indesejáveis (ARNDT, 2006). A seguir temos a ilustração bioquímica do mecanismo citado:

Figura 1: mecanismo bioquímico da toxina botulínica.



Fonte: Arnon, 2001.

A toxina botulínica tem a capacidade de inibir receptores colinérgicos, mas também outros neurosinalizadores, como a noriepinefrina (AOKI, 2005). Também foi demonstrado que a toxina botulínica é capaz de inibir a liberação de um neurotransmissor chamado de Substância P em culturas de células embrionárias de neurônios de gânglios da raiz dorsal (WELCH, 2000), e em reduzir parcialmente a

liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC) (DURHAM, 2004). A Substância P é um neuropeptídeo neuromodulador que é liberado pelos gânglios sensoriais em resposta a dor, e o PRGC é um neuropeptídeo inflamatório que está relacionado a fisiopatologia da enxaqueca. O PRGC atua juntamente com a Substância P em muitos outros gânglios de neurônios sensoriais. Inibir esses sinalizadores com a toxina botulínica pode diminuir os sintomas de dor em pacientes acometidos por inúmeras patologias (AOSKI, 2005).

A utilização terapêutica da toxina botulínica do tipo A na prática clínica não é isenta de efeitos colaterais, e com a sua capacidade de diminuir a contração muscular gera sintomas como: alteração da visão, retenção urinária, diminuição da sudorese, e xerostomia (DRESSLER, 2003). Com base nas evidências científicas utilização da toxina botulínica ganhou espaço em condições clínicas onde existe a hiperatividade de musculatura lisa como acometimentos relacionados ao esfíncter anal e urinário. Além dessa aplicabilidade, o efeito terapêutico causado em glândulas, proporcionou o raciocínio clínico para o seu uso em situações de hipersecreção como sialorreia e hiperidrose, e hiper lacrimação (DRESSLER, 2005).

2.1.2 O PAPEL DO ZINCO NO ORGANISMO

O zinco é o segundo oligoelemento mais abundantemente distribuído no corpo depois do ferro, e catalisa inúmeras reações enzimáticas, contribuindo para a estrutura de proteínas e regulação de expressão gênica (REI, 2006). É encontrado em uma variedade de alimentos, como carne bovina, aves, frutos do mar e grãos (GROFF, 2000). Suplementos comerciais de zinco contêm de 7 a 80 mg de zinco elementar e são comumente formulados como óxido de zinco ou sais com acetato, gluconato e sulfato. Deficiência de zinco causada pela desnutrição é o 11º maior fator de risco na distribuição global da carga de doenças e está associada a 1,8 milhão de mortes anualmente (OMS, 2002). Os níveis séricos de zinco não são uma medida confiável dos estoques de zinco e, portanto, não são recomendados para triagem de rotina. Um diagnóstico presuntivo de deficiência de zinco pode ser feito no contexto de sintomas de deficiência de zinco, sinais de desnutrição (por exemplo, baixo peso, hipoalbuminemia) ou condições comumente associadas à deficiência de zinco (REI, 2006).

2.1.3 ASPECTOS BIOQUÍMICOS ENTRE O ZINCO E TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica tipo A tem a sua atuação em proteínas situadas nas membranas pré-sinápticas, com a capacidade de fragmentar em 3 partes a membrana proteica da vesícula sináptica, e principalmente atuando no ponto de clivagem da proteína SNAP-25. Essa proteólise específica é zinco dependente (SPOSITO, 2004). A toxina botulínica é uma protease que para exercer seus efeitos terapêuticos depende de zinco, sendo que uma sequência de eventos que envolvem, sua ligação, internalização, translocação, e atividade catalítica intracelular depende da presença de zinco, e sua falta pode limitar os efeitos da ação da neurotoxina sobre o músculo (SIMPSON *et al.*, 2001).

Em 1993, Simpson e cols relataram que todos os sete sorotipos de toxina botulínica eram dependentes de proteases dependentes de zinco, porque a toxicidade de todos os sete sorotipos foi diminuída pela quelação de zinco. No entanto, observaram que a remoção do zinco da toxina era necessária, mas não é suficiente para causar uma perda de toxicidade contra células intactas, sendo assim a toxina ainda sem a presença de zinco pode produzir bloqueio de excitação.

Existem condições ambientais que podem levar a uma perda do zinco e reduzir a eficácia da toxina botulínica, também uma condição em que existe uma queda de potencial hidrogeniônico, pode produzir alterações durante a clivagem no sítio de ligação prejudicando as reações químicas relacionadas e eficácia da toxina botulínica (SIMPSON *et al.*, 2001). O tempo em que a toxina permanece no terminal sináptico fazendo sua ação de degradação enzimática pode durar meses. Enquanto a presença dela existir haverá dano nas proteínas SNARE, principalmente na SNAP25, resultando em um desfecho de hipotonia muscular. A taxa de degradação da toxina botulínica sobre as proteínas SNAP-25, ultrapassa a capacidade dessas proteínas se renovarem, perpetuando assim o seu efeito (ROSSETTO *et al.*, 2014).

Quelantes de metais solúveis presentes no interior da célula podem agir alterando a capacidade de o zinco adentrar o seu local de ligação com a toxina botulínica, e essa reação resultar em perda de capacidade catalítica da Toxina botulínica, porém, quando removido o quelante, toxina internalizada consegue se ligar ao zinco que está presente no citosol, e assim realizar seus efeitos nas junções neuromusculares, porém a sua ação será lenta (HALLETT, 2015).

Acrescentar zinco em um meio onde a toxina perdeu sua eficiência por agentes quelante, restaura a sua atividade catalítica e recuperando o seu potencial de bloqueio neuromuscular. Fornecer zinco de forma exógena pode restaurar a atividade da toxina botulínica se ela estiver no interior da célula ou até mesmo antes de ser internalizada (SIMPSON *et al.*, 2001).

3 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica de artigos científicos nacionais e internacionais, usando a base de dados: Pubmed, google acadêmico, Scielo, Nature, Sciencedirect, e MDPI. Os indexadores usados foram: Botulinum toxin e Zinc.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os trabalhos que apresentaram uma melhora da eficiência da toxina botulínica com a suplementação de zinco não avaliaram por exames bioquímicos ou através da análise dietética, a possível deficiência de zinco. Quantificar os níveis de zinco da população estudada, certamente teria sido útil nos projetos de pesquisa.

Enquanto o zinco é um mineral traço na dieta alimentar, não é raro uma alimentação balanceada, com três porção de carne bovina fornecendo seis miligramas ou cerca de metade da exigência do FDA 2009, sendo 8 mg para adultos do sexo feminino e 12 Mg para homens adultos (FDA, 2012).

Potencialmente qualquer zinco faltante necessário para a toxina botulínica injetada pode ser reabastecido por armazenamento endógeno. Alternativamente zinco adicional pode não ser necessário, assim como o zinco já pode estar presente na cadeia leve do produto de toxina botulínica injetada (SIMPSON, 2001).

Os fitatos são quelantes de minerais que podem esgotar o zinco necessário ou bloquear a absorção de zinco á nível intestinal, mas não parecendo se mostrar relevante a nível populacional. O consumo elevado de fitatos apenas se aplicaria em populações pobres em países em desenvolvimento que comem dietas muito ricas em cereais com grandes quantidades de o fitatos, impedindo absorção do mineral

por quelação, fato que é documentado principalmente em crianças desnutridas (INTERNATIONAL ZINC, 2004).

A exposição elevada ao zinco nos últimos anos aumentou devido as auto suplementação e remédios de prevenção. Não é raro observar distúrbios de olfato associado a sprays nasais com alto teor de zinco (FDA). Assim como elevadas doses de zinco podem interagir com medicamentos como antibióticos e pílulas anticoncepcionais (MARKELL, 2022).

Os achados de koshiy 2012, não foram confirmados por Yuan em 2015, desse modo temos contradições nos resultados, que muito provavelmente se dão pela falta do controle da amostra e seus níveis de zinco.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxina botulínica é uma protease zinco dependente, e os mecanismos bioquímicos pelo qual ela degrada os complexos proteicos necessários para bloquear a ação de acetilcolina são zinco dependentes. No entanto, a maioria dos trabalhos onde observamos uma melhora da eficiência da toxina com a suplementação de zinco não relacionou o consumo dietético de zinco, e os níveis plasmáticos de zinco, fato que limita a afirmação que todos os indivíduos se beneficiariam com a suplementação de zinco. De certa forma, ainda parece incerto que a conduta de suplementar zinco em todos os pacientes seja segura e eficiente, uma vez que o excesso de zinco também causa alterações metabólicas e interações. Mais estudos devem ser realizados com o intuito de encontrar as concentrações ótimas de zinco plasmático e tecidual, que norteiem os profissionais injetores a assumir tal conduta.

REFERÊNCIAS

- Aoki KR. **Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A.** *Neurotoxicology*. 2005;26(5):785-93.
- Apostolidis, A.; Fowler, C. **The use of botulinum neurotoxin type A (BoNTA) in urology.** *J. Neural Transm.* 2008, 115, 593–605.
- Arndt, J.W.; Jacobson, M.J.; Abola, E.E.; Forsyth, C.M.; Tepp, W.H.; Marks, J.D.; Johnson, E.A.; Stevens, R.C. **A structural perspective of the sequence variability within botulinum neurotoxin subtypes A1-A4.** *J. Mol. Biol.* 2006, 362, 733–742.
- Arnon SS, et al. **SNARE, proteína receptora de proteína de ligação de fator sensível a N etilmaleimida.** 2015. 79,91
- AZEVEDO, E. **Para além da estética, toxina botulínica é usada em tratamento de diversas doenças.** (2018).
- BELONI, P. **Toxina botulínica: o que é e para que serve o famoso botox.** (2018). Disponível em: <https://www.ativosauade.com/estetica/toxina-botulinica/> Acesso em 09 out. 2018.
- Carruthers j, fagien s, matarasso sl, botox consensus group. **consensus recommendations on the use of botulinum toxin type a in facial aesthetics.** *plast reconstr surg* 2004;114:(suppl):1s–22s. CLÍNICO. **ACTA FISIÁTR.** 2004.
- Cruz JBF, Soares HF. **Uma revisão sobre o zinco.** *Ensaio e C.* 2011;15(1):207-22.
- Dressler D, Benecke R. **Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis.** *Eur Neurol.* 2003;49(1):34-8.
- Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. **Botulinum toxin: mechanisms of action.** *Arq Neuropsiquiatria.* 2005;63(1):180-5.

Durham PL, Cady R, Cady R. **Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy.** *Headache.* 2004;44(1):35-42

FDA Reference **Dietary Intake for Zinc.** at FDA.gov 15 MG. Available at: [http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/Inspection Guides/ucm114098.htm](http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/Inspection%20Guides/ucm114098.htm). Accessed on September 2012.

GIMENEZ, R.P. **Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica A.** Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina de São Paulo. São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5158/tde-19042007-113400/pt-br.php>

Groff JL, Gropper SA, eds. **Nutrição Avançada e Metabolismo Humano .** 3ª edição Belmont, Califórnia: West/Wadsworth; 2000:401–470.

HALLETT, M. **Explanation of timing of botulinum neurotoxin effects, onset and duration, and clinical ways of influencing them.** Human Motor Control Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, USA. *Toxicon.* 2015. p.1-4.

Heckmann M, Teichmann B, Schroder U, et al. **Pharmacologic denervation of frown muscles enhances baseline expression of happiness and decreases baseline expression of anger, sadness, and fear.** *J Am Acad Dermatol* 2003;49:213–6.

International zinc nutrition consultative Group. **A ssesment of the risk of zinc defi ciency in populations and options for its control.** Hotz C and Brown HK, editors. *Food and Nutrition Bulletin,* vol. 25 . Tokyo: United Nations Press . 2004 . p. S91 – 204 .

International zinc nutrition consultative Group. **A ssesment of the risk of zinc defi ciency in populations and options for its control.** Hotz C and Brown HK, editors.

Food and Nutrition Bulletin, vol. 25 . Tokyo: United Nations Press . 2004 . p. S91 – 204 .

Kao, I.; Drachman, D.B.; Price, D.L. **Botulinum toxin: Mechanism of presynaptic blockade.** Science 1976, 193, 1256–1258.

Koshy C J. **Scientific 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.** J Drugs Dermatol.2012 abr;11(4):507-12.

Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. **Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity.** Nat Struct Biol 1998;5:898-902.

Markell M, Siddiqi HA. **Vitaminas e oligoelementos.** In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Diagnóstico Clínico e Manejo por Métodos Laboratoriais*. 24^a ed. Filadélfia, PA: Elsevier; 2022: capítulo 27

Ochoa, E.L.; Chattopadhyay, A.; McNamee, M.G. **Desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor: Molecular mechanisms and effect of modulators.** Cell. Mol. Neurobiol. 1989, 9, 141–178.

Organização Mundial de Saúde. **O Relatório Mundial de Saúde, 2002: Reduzindo Riscos, Promovendo uma Vida Saudável.** Organização Mundial de Saúde. Relatório Mundial da Saúde, 2002: Reduzir os riscos, promover uma vida saudável. Genebra, Suíça: Organização Mundial de Saúde; 2002. p.535–549.

Pedraza DF, Sales MC. **Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco.** Rev Nutr. 2013;26(6):617-24. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732013000600001>.

Poli MA, Lebeda FJ. An **overview of clostridial neurotoxins**. In: **Massaro EJ. Handbook of neurotoxicology**. Totowa: Human Press; 2002. p. 293-304.

Rei JC. Zinc In: Shils ME, Shike M, eds. **Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. 10ª edição Filadélfia, Pensilvânia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 271–285.

ROSSETTO, O.; PIRAZZINI, M.; MONTECUCCO, C. **Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights**. Nat. Rev. Microbiol. v.12. 2014.

Simpson LL, Maksymowych AB, Hao S. **The role of zinc binding in the biological activity of botulinum toxin**. J Biol Chem. 2001 ; 276 : 27034 – 27041 .

SIMPSON, L.L., MAKSYMOWYCH, A.B., HAO, S. **The role of zinc binding in the biological activity of botulinum toxin**. J Biol Chem. 2001 ; 276 : 27034 – 27041

SOUZA, S. L. G., et. al., **Recursos Fisioterapêuticos Utilizados no Tratamento do Envelhecimento Facial**. Faculdades Integradas Fafibe. Bebedouro, São Paulo. n.3. ago. 2007.

SPOSITO, M.M.M. **Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico**. Acta Fisiátr. 2004.

Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. **Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins**. Toxicon. 2000;38(2):245-58.

Yuan Xing, **A suplementação oral de zinco aumenta o efeito da neurotoxina botulínica na distonia ?** 6 de abril de 2015; 84 (suplemento 14) Neurology.