

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Especialização em Harmonização Orofacial

Marina Batista Monteiro Costa

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO E FITASE NO AUMENTO DA
DURABILIDADE DO TRATAMENTO COM TOXINA BOTULÍNICA:**

Revisão de Literatura

São Luís
2020

Marina Batista Monteiro Costa

**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, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Souza Ferreira Rubim de Assis.

Área de concentração: Harmonização Orofacial.



Monografia intitulada “Efeito da suplementação de zinco e fitase no aumento da durabilidade do tratamento com toxina botulínica: revisão de literatura” de autoria da aluna Marina Batista Monteiro Costa.

Aprovada em 30/ 10 / 2020 pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr. Diogo Rubim
Orientador

1º Examinador

2º Examinador

São Luís 30 de Outubro de 2020.

Faculdade Sete Lagoas - FACSETE
Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 _ Set Lagoas, MG
Telefone (31) 3773 3268 - www.facsete.edu.br

RESUMO

O trabalho desenvolvido trata-se de um estudo exploratório, realizado por meio de pesquisa bibliográfica nas bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE, PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO, de artigos publicados no período de 1997 a 2020. O objetivo deste estudo foi avaliar se a suplementação oral de zinco e fitase pode afetar a eficácia e a durabilidade do tratamento com toxina botulínica. Como resultado, foi descoberto que o zinco é necessário na ação da cadeia leve (50 kDa) durante a translocação no citoplasma pois a mesma é desnaturada e o local de quelação perde zinco, precisando recuperar zinco do citosol. Estudos recentes sugerem que o zinco pode ter um efeito sobre a ação da ligação da toxina botulínica e, portanto, implicações potenciais na longevidade do tratamento. Conclusões: as evidências são esparsas e pesquisas adicionais são necessárias para ajudar a esclarecer o assunto.

Palavras chave: Toxina botulínica e zinco, toxina botulínica, zinco e fitase.

ABSTRACT

The work developed is an exploratory study, carried out through bibliographic research in the databases SCIELO, LILACS, MEDLINE, PUBMED and GOOGLE ACADÊMICO, of articles published from 1997 to 2020. The objective of this study was to evaluate whether oral zinc and phytase supplementation may affect the effectiveness and durability of treatment with botulinum toxin. As a result it was discovered that zinc is necessary in the action of the light chain (50 kDa) during translocation in the cytoplasm, as it is denatured and the chelation site loses zinc, making it necessary to recover zinc from the cytosol. Recent studies suggest that zinc may have an effect on the binding action of botulinum toxin and, therefore, potential implications for treatment longevity. Conclusions: the evidence is sparse and more research is needed to help clarify the issue.

Keywords: Botulinum toxin and zinc, botulinum toxin, zinc and phytase.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	REVISÃO DE LITERATURA	9
3	MATERIAIS E MÉTODOS	15
4	DISCUSSÃO	16
5	CONCLUSÃO	18
6	REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina altamente potente produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium Botulinum*. Existem sete variedades conhecidas da *Clostridium Botulinum* (A, B, C, D, E, F e G), mas somente os tipos A e B são utilizadas clinicamente. A toxina botulínica apresenta uma estrutura molecular formada por uma cadeia polipeptídica simples e única de 150kDa composta por 3 porções de 50kDa cada: L; Hc: Hn, tendo cada uma delas um papel importante no mecanismo de ação da toxina.

O mecanismo de ação da toxina botulínica consiste em inibir a produção ou liberação exocitótica da acetilcolina nos terminais nervosos motores, levando a uma diminuição da contração muscular, mas também na ação sobre outros neurotransmissores. Esta propriedade se torna útil, clínica e terapeuticamente, em uma série de condições onde existe excesso de tensão muscular. (FUJITA & HURTADO, 2018).

Por atuar na diminuição da contração muscular a toxina botulínica é amplamente utilizada no ramo da saúde estético-funcional. A duração dos seus efeitos influencia nos intervalos de tratamento, custo e comodidade para o paciente. Esses são os principais fatores para o sucesso dos procedimentos estéticos. Por outro lado, essas aplicações podem e devem ser usadas funcionalmente para diversos distúrbios, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida do paciente. (WRIGHT et al, 2018).

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. (SIMPSON et al, 2001).

Os níveis de zinco podem ser aumentados através da ingestão de alimentos relativamente ricos nesse metal, como por exemplo, frango, carne, ovos, cereais integrais, feijão e legumes, mas muitos desses alimentos podem também bloquear a absorção de zinco. Há uma série de razões pelas quais a absorção de zinco pode

ser inibida. Um dos maiores culpados por essa inibição são os fitatos, um grupo de compostos contendo fosfato, que se ligam fortemente ao zinco no ambiente intestinal e previne a absorção de zinco e são encontrados em pães integrais, produtos de trigo integral, cereais, e leguminosas. Muitos dos alimentos ricos em zinco também contêm fitatos, por isso pode ser difícil aumentar e monitorar os níveis de zinco através da dieta.

A fitase é uma enzima que degrada eficazmente os fitatos. Devido a isso, a adição de fitase na dieta tem demonstrado eficaz redução no teor de fitato de vários alimentos, com efeito benéfico sobre a subsequente absorção mineral. São quimicamente conhecidas como mioinositol-hexaquifosfato fosfohidrolases e catalisam a liberação sequencial de fosfato a partir de fitato. A desfosforilação de fitato é um pré-requisito para melhorar o valor nutricional, porque a remoção de grupos fosfato a partir do anel inositol diminui a força de ligação mineral de fitato. Isso resulta em uma maior biodisponibilidade de minerais essenciais na dieta, como o zinco.

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar se a suplementação oral de zinco e fitase pode afetar a eficácia e a durabilidade do tratamento com toxina botulínica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Eleopra et al. (1997) avaliaram em humanos, o papel da atividade muscular na variabilidade do efeito induzido pela toxina botulínica tipo A. Onze pacientes com blefaroespasma e hemiespasma facial idiopático foram estudados por meio de técnicas neurofisiológicas. Em nove pacientes, ambos os músculos extensores curtos dos dedos (EDB) foram injetados com baixas doses fixas de toxina botulínica tipo A (3UI). Nas primeiras 24 horas após a administração da droga, foi utilizada estimulação elétrica periódica de apenas um EDB. As mudanças percentuais subsequentes na amplitude do potencial de ação muscular composto (CMAP) foram calculadas em intervalos diferentes durante um período de 30 dias. A variação percentual no CMAP para o EDB estimulado foi comparada com a do lado não estimulado contralateral. Verificaram que o efeito do bloqueio neuromuscular induzido foi significativamente maior para o lado estimulado. Nos outros dois pacientes, a toxina botulínica foi injetada em um EDB e o mesmo volume de solução salina normal no músculo contralateral para avaliar a estabilidade da CMAP no músculo não tratado ao longo do tempo. Observaram que o CMAP permaneceu inalterado no EDB não tratado. Os autores concluíram que a atividade muscular desempenha um papel importante na variabilidade da resposta clínica freqüentemente observada.

Sposito (2004) estudou as propriedades farmacológicas e o uso clínico da toxina botulínica tipo A através de uma revisão de 162 artigos publicados na literatura. Sobre os efeitos da injeção, relatou que podem ser sentidos entre o terceiro e o décimo dia após a aplicação e duram em torno de 6 semanas a 6 meses, ocasião em que o paciente poderá ser avaliado quanto a possibilidade de se recomendar uma nova aplicação em tempo devido. Na aplicação a céu aberto, durante blefaroplastia notou-se que os efeitos iniciam-se mais precocemente, 24h após a injeção e permanecem por mais tempo, 9 a 10 meses. Também relatou sobre uma maior duração de efeito e aumento do tempo entre duas aplicações, em pacientes que utilizam a toxina botulínica por um tempo mais prolongado. Estudos eletromiográficos mostraram que a amplitude do potencial de ação dos músculos injetados declina após 48 horas da injeção e atinge seu ponto mais baixo com 21 dias. Os mesmos estudos mostraram que 100 dias após a injeção a amplitude dos

potenciais de ação continuava reduzida em 80%. Concluiu que a duração dos efeitos clínicos estará na dependência de vários fatores, entre eles: dose total utilizada, gravidade do quadro clínico, presença de outros tipos de terapia associada e fatores individuais como capacidade de regeneração neurológica.

Maret & Sandstead (2006) avaliaram através de uma revisão de literatura de 190 artigos publicados, os requisitos, riscos e benefícios da suplementação de zinco. Os autores concluíram que o ser humano contém 2-3g de zinco, dos quais cerca de 0,1% são reabastecidos diariamente. Estimativas conservadoras sugerem que 25% da população mundial apresenta deficiência de zinco. A maioria dos afetados são pobres e raramente consomem alimentos ricos em zinco, enquanto subsistem de alimentos ricos em inibidores da absorção de zinco e / ou que contêm quantidades relativamente pequenas de zinco. Em contraste, entre os relativamente ricos existe o risco de toxicidade crônica causada pelo consumo excessivo de suplementos de zinco. A alta ingestão de zinco pode causar deficiência de cobre. Portanto, a faixa atual assumida entre a ingestão segura e insegura de zinco é relativamente estreita. No momento, a avaliação da nutrição de zinco é complexa, envolvendo uma série de medições químicas e funcionais que têm limitações de sensibilidade e especificidade. De acordo com os autores, essa abordagem precisa ser aprimorada para que a deficiência ou o excesso de zinco possam ser detectados precocemente. Sendo assim, uma abordagem multidisciplinar muito provavelmente resultará em sucesso nesta área fértil para a pesquisa translacional.

Koshy et al. (2012) analisaram se a suplementação oral de zinco pode afetar a eficácia e a duração dos tratamentos com toxina botulínica. Em um estudo piloto cruzado, duplo-cego, controlado por placebo, foram examinadas três preparações de toxina botulínica (onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA e rimabotulinumtoxinB) e após suplementação oral com citrato de zinco (50mg) e fitase (3000 UI), gluconato de zinco (10mg) ou placebo de lactulose em 77 indivíduos em tratamento para rugas faciais cosméticas, blefaroespasma essencial benigno e espasmo hemifacial. 92% dos pacientes suplementados com 50mg de zinco e fitase experimentaram um aumento médio na duração do efeito da toxina botulínica de quase 30% e 84% dos participantes relataram um aumento subjetivo no efeito da toxina, enquanto que nenhum aumento significativo da duração ou do efeito foi relatado pelos pacientes após a suplementação com placebo de lactulose ou 10mg de gluconato de zinco. O impacto dramático da suplementação de zinco e da fitase na vida de alguns pacientes

desmascarou clinicamente o estudo e levou ao seu encerramento precoce. Concluíram que o estudo sugere um papel potencialmente significativo para a suplementação de zinco combinado com a suplementação da fitase no aumento da duração e eficácia da toxina botulínica no tratamento de rugas faciais cosméticas, blefaroespasma essencial benigno e espasmo hemifacial, potencialmente reduzindo o número de tratamentos por ano, além do total de toxina no tratamento e variabilidade em tratamentos para os indivíduos.

Ababneh et al. (2014) avaliaram a eficácia e a segurança das injeções de toxina botulínica tipo A após mais de 10 anos consecutivos de tratamento para blefaroespasma essencial benigno e espasmo hemifacial. Através de uma revisão retrospectiva de prontuários de um hospital universitário, o estudo consistiu em 64 pacientes tratados com injeções de toxina botulínica A entre outubro de 2005 e maio de 2006. Os dados coletados incluíram diagnósticos e características do paciente, datas de injeção, doses administradas em cada visita, duração do efeito e eventos adversos. Trinta e dois de 64 pacientes preencheram os critérios de inclusão. As durações médias do efeito durante o primeiro e último ano foram $12,4 \pm 7,1$ e $14,6 \pm 7,0$ semanas, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre os sexos ou entre os subgrupos de blefaroespasma essencial benigno e espasmo hemifacial. Os eventos adversos mais comuns foram ptose, lagofalmo e olho seco. Concluíram que o tratamento com a toxina botulínica A é eficaz, seguro e de longo prazo para pacientes com blefaroespasma essencial benigno e espasmo hemifacial.

Cohen (2014) examinou as afirmações do recente artigo publicado na "Journal of Drugs in Dermatology" por Koshy e colaboradores (2012, 11 (4):507-512) sobre o "Efeito da Suplementação de Zinco e Fitase na Dieta sobre Tratamentos de Toxina Botulínica" e concluiu que vários problemas estão presentes no estudo relatado, que parecem invalidar suas conclusões. Essas áreas incluem a falta de evidência direta para a presença de deficiência clínica ou subclínica de zinco na população do estudo ou para o nível de fitato na população do estudo suficiente para interferir na absorção de zinco nesses indivíduos. Além disso, há ambigüidade quanto à dose real de zinco usada, bem como no próprio desenho do estudo. Também há uma falha do estudo por meio do "desmascaramento" do design do crossover. Há um potencial conflito de interesse financeiro na execução do estudo que pode ter influenciado os resultados relatados. Finalmente, existem dados inadequados apresentados para avaliar as alegações feitas de uma "nova descoberta" quanto às

três entidades de doença relatadas e às várias toxinas botulínicas usadas em cada um dos três braços de tratamento do estudo.

Ribeiro et al. (2014) revisaram os conceitos do tratamento das rugas causadas por contrações musculares repetidas ao longo dos anos (rugos dinâmicas) do terço superior da face através do uso da toxina botulínica tipo A. O método utilizado foi revisão de literatura e artigos científicos publicados em revistas e periódicos indexados nas bases Pubmed, Lilacs, Scielo e Medline nos últimos dez anos e referências bibliográficas de estudos relevantes. Com base nas linhas faciais hiperkinéticas, a aplicação da toxina botulínica tipo A mostrou resultados muito semelhantes aos multicêntricos de Botox, foram encontrados resultados duplo cego placebo controlado em 537 pacientes com linhas glabulares, onde os índices de resposta atingiram 80% a 89% para todas as variáveis de eficácia. Os autores concluíram que a aplicação da toxina botulínica, quando seguidos os protocolos de segurança são eficazes e seguros, com relatos de satisfação dos pacientes e resultados visuais positivos.

Bratz & Mallet (2015) avaliaram as principais aplicações da toxina botulínica tipo A em pacientes para o uso terapêutico e estético. Através de um levantamento bibliográfico, utilizaram os critérios de inclusão: textos disponibilizados na íntegra, através de acesso as bases de dados e atendimento à análise das variáveis contempladas para o estudo (medidas de avaliação). 36 artigos foram selecionados para o estudo. Concluíram que a toxina botulínica tipo A utilizada sozinha ou como procedimento auxiliar apresenta um avanço considerável na medicina estética e terapêutica, contribuindo para melhoria da qualidade de vida de muitos indivíduos. Contudo, os protocolos devem ser seguidos, respeitando normas e indicações, cumprindo com rigor as dosagens das aplicações, as quais devem ser realizadas por um profissional qualificado.

Hallet (2015) analisou através de uma revisão de literatura, as etapas sequenciais na ação da toxina botulínica e apontou o que é conhecido e o que não é, com o objetivo de indicar as implicações clínicas dessas questões. Concluiu que a toxina deve ser injetada perto da placa terminal do motor e existem métodos eletrofisiológicos para identificar a placa terminal, a colocação precisa da agulha é necessária para evitar afetar os músculos vizinhos, é importante resfriar o local da injeção e incentivar os espasmos musculares indesejados nos minutos após a injeção. Além disso, concluiu que a suplementação de zinco no momento da injeção de um

paciente deficiente em zinco pode ser considerada apesar de não ser claramente explicada. Entende-se que há mais para aprender sobre o método de ação da toxina botulínica e outras percepções podem levar a outras maneiras de maximizar os efeitos clínicos da toxina.

Wilson & Saulino (2016) investigaram sobre o prolongamento do efeito da toxina botulínica com a suplementação de zinco por meio do caso clínico de um homem de 54 anos, apresentado ao ambulatório e avaliado através da escala de Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) onde a primeira manifestação desta síndrome foi o laterocollis direito e o valor da escala TWSTRS foi de 62. 1000 unidades de toxina botulínica A foram administradas por via intramuscular nos músculos trapézio superior direito, esternocleidomastóideo e escaleno, utilizando estimulação elétrica para fins de localização e o valor do TWSTRS caiu para 30, mas a duração dos efeitos foi de apenas 3-4 semanas. Depois disto, o valor na escala TWSTRS voltou para 60. Este padrão foi mantido por uma série de 3 injeções. O paciente foi prescrito com dois comprimidos de citrato de zinco (25mg), combinado com fitase (500mg) por cinco dias consecutivos, antes da nova injeção de toxina botulínica tipo A. Os resultados mostraram que com este tratamento o valor da escala TWSTRS do paciente caiu novamente para 30 e a duração do efeito foi prolongada por até 20 semanas, além de que o paciente não relatou efeitos adversos relativos à esta abordagem de tratamento.

Wright et al. (2018) verificaram o tempo de duração da ação da toxina botulínica tipo A no tratamento de linhas de expressão glabellares. Através de uma revisão de literatura, com o objetivo de conceder as informações aos pacientes em relação ao tempo médio de duração do tratamento estético com toxina botulínica e comparar com os valores publicados. Concluíram que não há uma duração média do efeito, pois muitos dos desfechos estão além do tempo alocado para o estudo, apenas cinco dos estudos incluídos na revisão da literatura constataram que os efeitos continuaram após o último acompanhamento do paciente e a maneira como esses resultados foram medidos tornaram esses resultados imprecisos, pois os estudos refletiram o desfecho percebido e os intervalos de tratamento, respectivamente, que são duas medidas diferentes.

Fujita & Furtado (2019) analisaram descritivamente os aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético facial e seus diversos mecanismos de ação. Os autores concluíram que a toxina botulínica tipo A tem demonstrado ser

uma poderosa droga e um agente terapêutico de sucesso, seja ela, na área clínica ou de estética, mas é preciso de cuidado na administração da dosagem, para não ocorrer possíveis complicações. Além disso, concluíram que toxina botulínica tipo A (TBA) carreta melhora da autoimagem e habilidade expressiva, gerando impacto social positivo e maior qualidade de vida para os pacientes submetidos ao tratamento.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

No presente estudo, utilizou-se o método de revisão de literatura, que tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre determinado tema ou questão, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado, visto que possibilita sumarizar as pesquisas já concluídas e obter conclusões a partir de um tema de interesse.

O levantamento bibliográfico desta revisão foi realizado por meio de busca por artigos científicos publicados em revistas e periódicos indexados nas bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE, PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO, no período de 1997 a 2020. Foram utilizadas as palavras chave: Toxina Botulínica e Zinco, Toxina Botulínica tipo A, Zinco e Fitase.

As bases foram acessadas por meio das Bibliotecas Virtuais em Saúde Pública mencionadas, com artigos em inglês e em português.

4 DISCUSSÃO

De acordo com Fujita & Hurtado (2019), a toxina botulínica é produzida por uma bactéria gram-positiva e anaeróbica chamada *Clostridium Botulinum* que atua sobre os neurotransmissores, controlando ou inibindo o estímulo de algumas funções no organismo.

Ainda de acordo com Fujita & Hurtado (2019), a toxina botulínica tipo A é uma das substâncias mais importantes no campo do rejuvenescimento facial, sendo uma das técnicas não invasivas relevantes dos tempos atuais, podendo evitar o recurso a meios cirúrgicos.

Ababneh et al. (2014) destacam também que desde o ano de 1989, a toxina botulínica tipo A têm mostrado ser eficaz para mais de cem distúrbios clínicos caracterizados por atividade muscular involuntária, tônus muscular excessivo, síndromes de dor e condições hipersecretoras.

Segundo Eleopra et al. (1997), a variabilidade individual em resposta a administração das mesmas quantidades de toxina botulínica depende de uma série de fatores. Eleopra et al. (1997) ressaltam que a atividade muscular desempenha um papel importante nessa variabilidade da resposta clínica e do efeito induzido pela toxina botulínica tipo A.

Para Sposito (2004), a duração dos efeitos clínicos estará na dependência de vários fatores como a dose total utilizada, gravidade do quadro clínico, presença de outro tipo de terapia associada e fatores individuais como a capacidade de regeneração neurológica.

De acordo com Ribeiro et al. (2014), é importante ter o cuidado de informar e orientar o paciente com relação aos procedimentos e resultados, pois por vezes as expectativas são muito altas, acima das perspectivas reais.

Bratz & Mallet (2015) acentuam que o sucesso e eficácia da toxina botulínica tipo A superam o alto custo do tratamento, no entanto aplicações contínuas podem levar à redução destes efeitos por imunização em alguns casos e que os efeitos adversos relatados são pouco severos e estão relacionados com a reação inflamatória ou com a inativação da toxina.

Segundo Wright et al. (2018), a duração de seus efeitos influencia nos intervalos de tratamento, custo e comodidade para o paciente e que esses são os principais fatores para o sucesso dos procedimentos estéticos.

Ainda segundo Wright et al. (2018), pesquisas adicionais devem ajudar a esclarecer o impacto da marca, idade, gênero, etnia, repetição do tratamento e suplementação de zinco.

Koshy et al. (2012) sugerem um papel significativo da suplementação de zinco combinado com a fitase no aumento da duração e eficácia da toxina botulínica para tratamento de rugas faciais cosméticas, blefaroespasmos essenciais benignos ou espasmo hemifacial, reduzindo potencialmente o número de tratamentos por ano, além do total da dose de toxina por tratamento e variabilidade entre tratamentos para os indivíduos.

Para Hallet (2015), a suplementação de zinco no momento da injeção de um paciente deficiente deste mineral pode ser considerada apesar de não ser claramente explicada. Hallet (2015) também relata que há mais para aprender sobre o mecanismo de ação da toxina botulínica e que outras percepções podem levar a outras maneiras de maximizar os efeitos clínicos da toxina botulínica.

Conforme Cohen (2014), potencialmente, qualquer zinco que falte, necessário para a endopeptidase injetada, pode ser repostado pelo armazenamento endógeno. Alternativamente, o zinco adicional pode não ser necessário, pois o zinco pode já estar presente na cadeia leve da toxina botulínica. Assim, o zinco pode estar ligado à proteína quando injetado, pois é um nutriente para as bactérias que produzem a toxina, ou pode ser captado intra-neuralmente após captação da toxina pela célula. Apenas em indivíduos cujos estoques intraneurais de zinco são deficientes haveria uma expectativa de que a adição de zinco por meio de suplementação poderia ser benéfica.

Para os autores Maret & Sandstead (2006), a importância da deficiência de zinco é indiscutível. Estimativas conservadoras sugerem que 25% da população mundial está em risco de deficiência de zinco. Ainda segundo Maret & Sandstead (2006), a suplementação de zinco tem maior probabilidade de ser eficaz se os outros macronutrientes potencialmente limitantes forem administrados simultaneamente.

Wilson & Saulino (2016) enfatizam sobre a necessidade de uma investigação mais aprofundada para explorar se o prolongamento da toxina botulínica através do uso da suplementação oral de zinco pode ser reproduzido em outros pacientes

5 CONCLUSÃO

Diante da revisão de literatura realizada neste estudo, pode-se concluir que apesar de estudos recentes sugerirem que o zinco pode ter um efeito sobre a ação da ligação da toxina botulínica e, portanto, implicações potenciais na longevidade do tratamento, as evidências são esparsas e pesquisas adicionais são necessárias para ajudar a esclarecer o assunto.

REFERÊNCIAS

ABABNEH, Osama H; CETINKAYA, Altug; KULWIN, Dwight R. **Long-term Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A Injections to Treat Blepharospasm and Hemifacial Spasm.** Clinical and Experimental Ophthalmology 2014; 42: 254–261 doi: 10.1111/ceo.12165.

BRATZ, Pâmela Dominik Engers; MALLET, Emanuelle Kerber Vieira. **Toxina Botulínica Tipo A: Abordagens em Saúde.** Revista Saúde Integrada, v.8, n.15-16 (2015). ISSN 2447-7079.

COHEN, Joel L. **Scientific Skepticism and New Discoveries: An Analysis of a Report of Zinc/Phytase Supplementation and the Efficacy of Botulinum toxins in Treating Cosmetic Rhytides, Hemifacial Spasm and Benign Essential Blepharospasm.** Journal of Cosmetic and Laser Therapy, 2014; 16:258-262.

ELEOPRA, R; TUGNOLI, V; GRANDIS D. De. **The Variability in the Clinical Effect Induced by Botulinum Toxin Type A: The Role of Muscle Activity in Humans.** Movement Disorders. Vol. 12, No. 1, 1997, pp.89-94.

FUJITA, Rita Lilian Rodrigues; HURTADO, Carola Catalina Navarro. **Aspectos Relevantes do Uso da Toxina Botulínica no Tratamento Estético e seus Diversos Mecanismos de Ação.** Saber Científico, Porto Velho, v.8, n.1, p.120-133, jan./jun, 2019.

HALLETT, Mark. **Explanation of Timing of Botulinum Neurotoxin Effects, Onset and Duration, and Clinical Ways of Influencing Them.** Toxicon. December, 2015 1;107(00):64-67. DOI:10.1016/j.toxicon.2015.07.013.

KOSHY, John C.; SHARABI, Safa E.; FELDMAN, Evan M.; HOLLIER JR., Larry H.; PATRINELY James R.; SOPARKAR Charles N. S. **Effect of Dietary Zinc and Phytase Supplementation on Botulinum Toxin Treatments.** Journal of Drugs in Dermatology. Volume 11 (4). Abril, 2012.

MARET, Wolfgang; SANDSTEAD, Harold H. **Zinc Requirements and the Risks and Benefits of Zinc Supplementation.** Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Elsevier. 3-18. January, 2006.

RIBEIRO, Isar Naves De Souza; SANTOS, Ana Carolina de Oliveira; GONÇALVES, Virgínia Mendes; CRUZ, Edgar Ferreira da. **O Uso da Toxina Botulínica tipo “A” nas Rugas Dinâmicas do Terço Superior da Face.** Revista da Universidade Ibirapuera. São Paulo, v.7, p.31-37, jan/jun, 2014.

SIMPSON, Lance L.; MAKSYMOWYCH, Andrew B, HAO, Sheryl. **The Role of Zinc Binding in the Biological Activity of Botulinum Toxin.** J. Biol. Chem. 2001, 276:27034-27041. DOI: 10.1074/jbc.M102172200.

SPOSITO, Maria Matilde de Mello. **Toxina Botulínica tipo A – propriedades farmacológicas e uso clínico.** Acta Fisiátr, 2004, Suplemento 01.

WILSON, James R.; SAULINO, Michael F. **Poster 405. Prolongation of Botulinum Toxin Effect with Zinc Supplementation: A Case Report.** Wiley Online Library. Volume 8. Edição 95. Resumos da Assembléia Anual da AAPM & R. S294-S294. Setembro, 2016. DOI: 10.1016 / j.pmrj.2016.07.332.Epub 2016, 24 de setembro.

WRIGHT, G.; LAX, A.; METHA S.B. **A Review of the Longevity of Effect of Botulinum Toxin in Wrinkle Treatments.** British Dental Journal. Volume 224 (4):. 255-260. Fevereiro, 2018. DOI: 10.1038 / sj.bdj.2018.126.