CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ITAJUBÁ - FEPI

Curso de Biomedicina

Fabynuara Leticia Arantes dos Santos

A INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NA DURABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA: Uma revisão integrativa

ITAJUBÁ

2025

Fabynuara Leticia Arantes dos Santos

A INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NA DURABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA: Uma revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do centro Universitário de Itajubá-FEPI como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Profa. Ma. Stefanie Leal de Oliveira

Co-orientadora: Profa. Dra. Liliane Pereira Pinto

ITAJUBÁ

2025

SANTOS, Fabynuara.

A influência da suplementação de zinco na durabilidade da toxina botulínica. Uma revisão integrativa. Fabynuara Leticia Arantes dos Santos. Itajubá, 2025, 28 p.

Orientador (a): Profa. Ma. Stefanie Leal de Oliveira
Trabalho de Conclusão de Curso. Biomedicina. Centro Universitário de Itajubá – FEPI.

1. Toxina botulínica. 2. Zinco. 3. Durabilidade.
I. OLIVEIRA, Stefanie. II. FEPI – Centro Universitário de Itajubá. III. Título. Trabalho de Conclusão de Curso.

Em sessão às 16 horas do dia 19 do mês de novembro, o (a) aluno (a) Fabynuara Leticia Arantes dos Santos apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado: A influência da suplementação de zinco na durabilidade da toxina botulínica como requisito para conclusão do Curso de: Biomedicina do Centro Universitário de Itajubá – FEPI perante a Banca Examinadora. Depois de todas as considerações feitas, o (a) candidato (a) foi considerado:

Aprovado (X)

Aprovado com Restrições ( )

Reprovado ( )

Fabynuara L. Arantes dos Santos

Nome do acadêmico (a) Assinatura

Stefanie Leal de Oliveira

Nome do Orientador Assinatura

Luiz Paulo de Aguiar

Nome do Arguidor 1 Assinatura

Thaíza Andreille da Silva

Nome do Arguidor 2 Assinatura

Digitalizado com CamScanner

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por me conceder força, sabedoria e serenidade em cada etapa desta jornada. Aos meus pais, por todo amor, apoio e incentivo, por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidei. Este sonho é tão meu quanto de vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder força, sabedoria e discernimento ao longo de toda esta caminhada. Por iluminar meus passos, renovar minha fé nos momentos de incerteza e me permitir chegar até aqui.Aos meus pais, pelo amor incondicional, paciência e apoio em todos os momentos. Vocês são minha base, meu exemplo e minha maior motivação.

Ao meu namorado, Gabriel, por toda paciência, carinho e apoio durante esta trajetória, foram essenciais para que eu me mantivesse firme e confiante.

Às minhas amigas Bianca Santiago, Maira Ribeiro, Verônica Souza e Suzi Cardoso, que estiveram ao meu lado durante todo o curso, compartilhando dos momentos bons e ruins. Obrigada por toda ajuda, parceria, amizade e leveza que vocês trouxeram ao processo.

À minha querida amiga Aline, pelo apoio constante, incentivo, paciência e respaldo ao longo desses anos. Aos meus amigos Elison, Ellen e Vitória, por todo apoio, compreensão e incentivo, que fizeram grande diferença nessa trajetória.

A todos os meus professores, pela dedicação, paciência e carinho ao compartilhar seus conhecimentos conosco durante esses quatro anos. Em especial, à minha coordenadora Thaisla Andrielle da Silva, e às minhas orientadoras Stefanie Leal e Liliane Pereira, pelo carinho e atenção ao me conduzirem neste trabalho. Agradeço também ao professor Luiz Paulo Aguiar pela contribuição e apoio.

A todos os meus companheiros de sala e estágio, em especial Cláudia Inácio, Enya Maria, Gustavo Balbino e Ryanne Maria, por tornarem o processo mais leve, divertido e prazeroso.

A toda a minha família avós, primos e tios, pelo apoio, carinho e torcida incondicional em cada etapa desta caminhada.

E, por fim, à Instituição de Ensino e Pesquisa de Itajubá- FEPI, pela estrutura, acolhimento e suporte oferecidos ao longo do curso.

A cada um de vocês, minha eterna gratidão por fazerem parte dessa conquista.

RESUMO

A toxina botulínica (BoNT) é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, amplamente utilizada na medicina e na estética. O sorotipo A (BoNT/A) é o mais empregado por ser o mais potente e eficaz na atenuação de rugas e linhas de expressão. Seu mecanismo de ação ocorre por meio do bloqueio da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas, promovendo paralisia muscular temporária, o que reduz as rugas dinâmicas e previne a formação de novas dobras cutâneas. Apesar dos inúmeros benefícios, uma das principais insatisfações dos pacientes é a curta duração dos efeitos, que geralmente decaem após dois a três meses da aplicação, exigindo reaplicações frequentes e tornando o tratamento oneroso. Diante desse cenário, a suplementação de zinco tem sido apontada como um potencial aliado na durabilidade da BoNT/A. O zinco é um cofator bioquímico essencial na atividade catalítica da BoNT, atuando diretamente na estabilidade da proteína SNAP-25 e prolongando o bloqueio da liberação de acetilcolina, o que resulta em maior duração dos efeitos clínicos. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura científica, a fim de responder à questão norteadora: “A suplementação de zinco é capaz de influenciar a durabilidade dos efeitos clínicos da BoNT tipo A no tratamento de rugas e linhas de expressão?” A pesquisa foi conduzida nas bases PubMed, BVS e LILACS, abrangendo artigos publicados nos últimos dez anos. Após os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 20 artigos científicos para análise. Estudos reforçaram que o zinco desempenha papel crucial na atividade da BoNT/A, funcionando como cofator enzimático e contribuindo para sua estabilidade e eficácia. Pesquisas estruturais e clínicas indicaram que níveis adequados de zinco estão associados a maior durabilidade dos efeitos terapêuticos e estéticos da BoNT. Estudos experimentais, demonstraram que a suplementação de zinco aumenta o tempo de relaxamento muscular em modelos animais, reforçando sua importância na estabilidade e prolongamento da ação da BoNT. Estudos também observaram melhora clínica e prolongamento dos efeitos em pacientes suplementados com zinco. Conclui-se que a suplementação de zinco apresenta evidências moderadas de potencializar e prolongar os efeitos da BoNT tipo A, tornando-se uma ferramenta de baixo custo e com aplicabilidade clínica. Contudo, a ausência de padronização quanto à dose, duração e metodologia dos estudos limita a generalização dos resultados. São necessários ensaios clínicos controlados, e de longo prazo para consolidar protocolos seguros e cientificamente embasados, capazes de otimizar a eficácia da BoNT e aprimorar os resultados terapêuticos e estéticos.

Palavras-chave: Toxina botulínica, suplementação, zinco, durabilidade.

ABSTRACT

Botulinum toxin (BoNT) is a neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, widely used in medicine and aesthetics. Serotype A (BoNT/A) is the most commonly employed, as it is the most potent and effective in reducing wrinkles and expression lines. Its mechanism of action occurs through the blockage of acetylcholine release at cholinergic nerve endings, promoting temporary muscle paralysis, which reduces dynamic wrinkles and prevents the formation of new skin folds. Despite its numerous benefits, one of the main patient complaints is the short duration of its effects, which usually diminish two to three months after application, requiring frequent reapplications and making the treatment costly. In this context, zinc supplementation has been identified as a potential ally in extending the duration of BoNT/A effects. Zinc is an essential biochemical cofactor in the catalytic activity of the toxin, acting directly on the stability of the SNAP-25 protein and prolonging the blockage of acetylcholine release, resulting in longer-lasting clinical effects. Thus, this study aimed to conduct an integrative review of the scientific literature to answer the guiding question: “Can zinc supplementation influence the duration of the clinical effects of botulinum toxin type A in the treatment of wrinkles and expression lines?” The research was conducted in the PubMed, BVS, and LILACS databases, covering articles published over the past ten years. After applying inclusion and exclusion criteria, 20 scientific articles were selected for analysis. The studies reinforced that zinc plays a crucial role in the activity of BoNT/A, functioning as an enzymatic cofactor and contributing to its stability and efficacy. Structural and clinical research indicated that adequate zinc levels are associated with greater durability of the therapeutic and aesthetic effects of the toxin. Experimental studies demonstrated that zinc supplementation increases muscle relaxation time in animal models, reinforcing its importance in the stability and prolongation of BoNT/A action. Other studies also observed clinical improvement and extended effects in patients supplemented with zinc.v It is concluded that zinc supplementation presents moderate evidence of enhancing and prolonging the effects of botulinum toxin type A, making it a low-cost and clinically applicable strategy. However, the lack of standardization regarding dosage, duration, and study methodology limits the generalization of the results. Therefore, controlled and long-term clinical trials are necessary to establish safe and scientifically grounded protocols capable of optimizing the efficacy of botulinum toxin and improving its therapeutic and aesthetic outcomes.

Keywords: Botulinum toxin, supplementation, durability, zinc.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Comparação dos artigos analisados.....16

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....10

2 REFERENCIAL TEÓRICO.....12
2.1 Toxina Botulínica: histórico e classificações.....12
2.2 Mecanismo de ação da BoNT.....13
2.3 Anatomia e musculatura facial 15
2.4 Rugas dinâmicas e efeitos estéticos da BoNT 16
2.5 Duração dos efeitos da toxina botulínica.....16
2.6 Zinco: Funções, Importância e Papel Bioquímico no Organismo.....17
2.7 Zinco: A Influência do Zinco na durabilidade da BoNT.....18

3 METODOLOGIA.....20

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....21

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....26

REFERÊNCIAS.....27

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (BoNT) é uma neurotoxina em forma de bastonete, produzida de forma anaeróbica pelo *Clostridium botulinum*, que possui aplicações clínicas na área médica e estética (Elgendy *et al.*, 2024).

Essa potente neurotoxina possui oito sorotipos de A á G, sendo o tipo A o mais utilizado na área da estética, sua ação se dá por meio do bloqueio da liberação de acetilcolina, causando paralisia muscular seletiva (Foster *et al.*, 2024). A aplicação de BoNT é considerada o procedimento estético minimamente invasivo não cirúrgico mais popular no mundo, tornando-se uma importante ferramenta na promoção do rejuvenescimento facial (Viggiani *et al.*, 2023). Na área da estética, a BoNT é mais frequentemente utilizada nas regiões de mímica facial, onde ocorre hiperatividade muscular induzida pelas expressões faciais, que promovem a formação de rugas dinâmicas (Santos *et al.*, 2024). Com o decorrer do tempo, essas rugas dinâmicas tendem a se tornar estáticas, resultando em insatisfações estéticas como marcas de raiva, tristeza, cansaço ou envelhecimento.

A BoNT é capaz de reduzir significativamente a aparência dessas rugas e linhas de expressão ao longo do tempo, além de prevenir a formação de novas rugas estáticas (Hong *et al.*, 2023). Seus benefícios costumam ser observados entre um e três dias após a aplicação, e a duração de seus efeitos varia de indivíduo para indivíduo, iniciando sua redução, em média, após dois meses da aplicação (Viggiani *et al.*, 2023). Embora seja uma técnica minimamente invasiva e não cirúrgica, com benefícios e eficácia amplamente comprovados, uma das maiores insatisfações relatadas por pacientes e profissionais é a necessidade de reaplicação em intervalos relativamente curtos (Viggiani *et al.*, 2023). Essa limitação clínica e econômica, associada ao custo do procedimento, muitas vezes compromete a adesão ao tratamento e a satisfação do paciente.

Diante dessa problemática, pesquisas recentes têm buscado estratégias que possam potencializar os efeitos clínicos da BoNT e prolongar sua duração. Nesse contexto, a suplementação com zinco tem se destacado como uma solução promissora, pois este elemento atua como cofator bioquímico em mecanismos diretamente relacionados à ativação da BoNT. A ligação do zinco à proteína Synaptosomal-associated protein of 25 kDa (SNAP-25) impede sua clivagem,

bloqueando a fusão sináptica com a membrana da célula nervosa consequentemente, prolongando o bloqueio da liberação de neurotransmissores, promovendo uma paralisia muscular mais duradoura (Rosseto *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2024).

Dessa forma, este estudo parte do seguinte questionamento: a suplementação de zinco é capaz de influenciar a durabilidade dos efeitos clínicos da BoNT tipo A no tratamento de rugas e linhas de expressão? A hipótese considerada é que indivíduos submetidos à suplementação de zinco apresentem maior durabilidade dos efeitos estéticos da BoNT tipo A quando comparados àqueles que não recebem suplementação, sugerindo que o zinco pode atuar como agente potencializador da ação terapêutica da BoNT. Assim, o objetivo desta pesquisa é investigar, por meio de uma revisão integrativa da literatura científica, a influência da suplementação de zinco na durabilidade dos efeitos da BoNT tipo A no tratamento das rugas e linhas de expressão, além de compreender os mecanismos de ação dessa neurotoxina no tecido muscular facial, revisar a literatura sobre seu uso estético e identificar evidências científicas que correlacionem a suplementação de zinco ao aumento de sua eficácia e durabilidade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico apresenta os principais aspectos relacionados a BoNT e ao zinco, destacando suas definições e aplicabilidade.

2.1 Toxina Botulínica: histórico e classificações

A BoNT é uma neurotoxina em forma de bastonete, produzida de forma anaeróbica pelo *Clostridium botulinum* descoberta inicialmente como agente causador do botulismo, uma condição neuromuscular caracterizada por paralisia flácida (Brin, 1997). O seu uso clínico começou a ser explorado na década de 1970, principalmente em disfunções neuromusculares, como estrabismo e blefaroespasmo, evoluindo posteriormente para aplicações estéticas. O desenvolvimento histórico do conhecimento sobre a BoNT, incluindo sua estrutura, mecanismo de ação e aplicações terapêuticas, permitiu a expansão do seu uso tanto na medicina quanto na estética (Rosseto; Pirazzini; Montecucco, 2014; Srivastava *et al.,* 2015).

A BoNT apresenta oito sorotipos distintos, denominados A á G, cada um com propriedades estruturais e efeitos clínicos específicos. Dentre os oito, o sorotipo A é o mais estudado e utilizado em estética, por sua potência elevada e efeito prolongado (Brin, 1997; Hong, 2023). Cada sorotipo possui afinidades diferentes por proteínas do complexo SNARE, resultando em variações na duração e intensidade do bloqueio neuromuscular (Segelke *et al.*, 2004; Rosseto; Pirazzini; Montecucco, 2014).

Na área médica, a BoNT é indicada para o tratamento de distonias focais, espasmo hemifacial, blefaroespasmo e hiperatividade muscular, demonstrando eficácia na redução de contrações involuntárias e espasmos musculares. Na estética, seu uso é empregado na redução de rugas dinâmicas, linhas de expressão, correção de assimetrias faciais e procedimentos de harmonização orofacial, promovendo resultados naturais e satisfatórios quando aplicada de forma técnica e controlada (Borges; Kikuchi; Araújo, 2020; Hong, 2023).

O uso médico e estético da BoNT é resultado da combinação de descobertas históricas sobre sua toxicidade, farmacologia, estabilidade molecular e eficácia terapêutica, consolidando o seu uso como uma ferramenta versátil e segura na medicina moderna e na estética (Ventura, 2015; Srivastava *et al.*, 2015).

2.2 Mecanismo de ação da BoNT

A aplicação de BoNT é um dos procedimentos estéticos mais procurados, sendo utilizada principalmente na atenuação de rugas e linhas de expressão (Borges *et al.*, 2020). Seus efeitos surgem entre um e três dias, atingindo paralisação total após quinze a vinte dias, e seu declínio ocorre, em média, após dois meses, quando as proteínas de fusão SNAP-25 começam a se regenerar (Viggiani *et al.*, 2023).A BoNT tipo A exerce seus efeitos por meio do bloqueio da transmissão neuromuscular, atuando especificamente na junção neuromuscular colinérgica (Brin, 1997; Segelke *et al.*, 2004).

No processo de contração muscular, o potencial de ação propaga-se ao longo do neurônio motor e alcança suas terminações nas fibras musculares, onde é liberada uma pequena quantidade de acetilcolina. Esse neurotransmissor se espalha pela membrana muscular, abrindo canais de cátions regulados pela acetilcolina, permitindo a movimentação dos íons sódio, potássio e cálcio. O resultado é uma despolarização local, que desencadeia a abertura dos canais de sódio dependentes de voltagem e a geração de um potencial de ação na fibra muscular. Esse potencial se propaga pela membrana, estimulando o retículo sarcoplasmático a liberar cálcio no sarcoplasma. Os íons cálcio promovem a interação entre actina e miosina, causando o deslizamento dos filamentos e, consequentemente, a contração muscular (Hall; Hall, 2023).

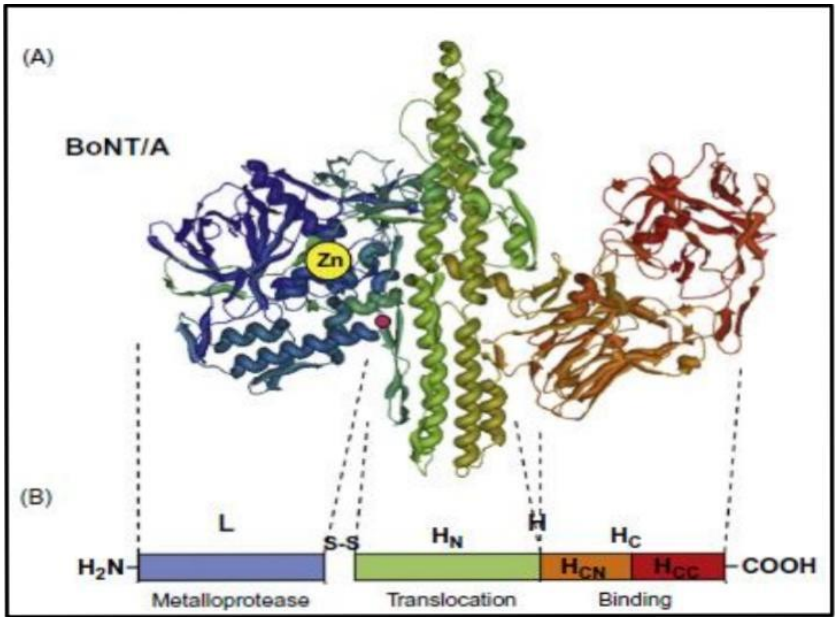
O mecanismo de ação da BoNT no bloqueio da contração muscular, inicia-se com a ligação da toxina à membrana pré-sináptica dos neurônios motores, seguida pela endocitose e internalização da neurotoxina no interior da célula neuronal (Brin, 1997; Segelke *et al.*, 2004).

Uma vez dentro da célula, a BoNT cliva proteínas essenciais do complexo SNARE, principalmente a Synaptosomal-Associated Protein of 25 kDa, SNAP-25, impedindo o processo de fusão vesicular e a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. Esse bloqueio resulta em paralisia muscular temporária e relaxamento do músculo, efeito desejado tanto em contextos médicos quanto estéticos (Rosseto; Pirazzini; Montecucco, 2014; Matak; Lackovic, 2019).

A BoNT/A é uma neurotoxina formada por duas cadeias polipeptídicas uma cadeia leve, e uma cadeia pesada, unidas por uma ponte dissulfeto, estrutura essencial para sua ação no sistema nervoso periférico. A cadeia pesada é responsável pela ligação e internalização da BoNT nas terminações nervosas

colinérgicas, enquanto a cadeia leve atua como uma metaloprotease dependente de zinco, sendo o principal componente catalítico envolvido na clivagem da proteína SNAP-25 (Rossetto; Pirazzini; Montecucco, 2014).

Figura 1: Representação estrutural das NTCs.

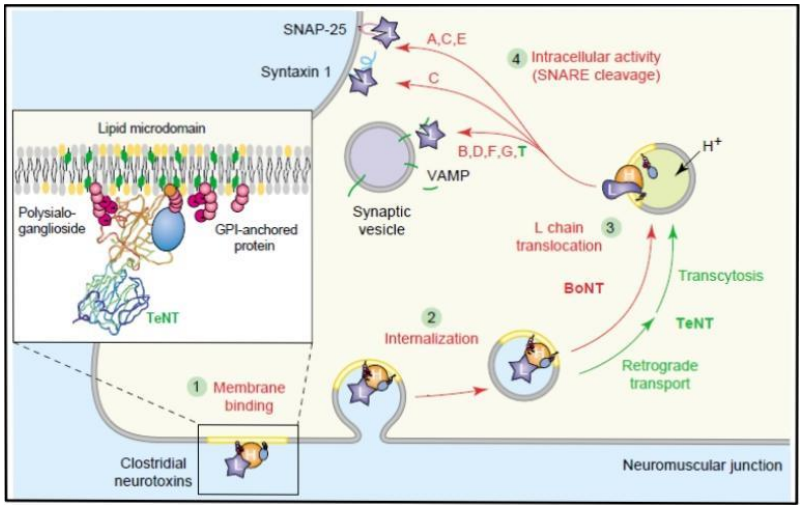


Fonte: Ventura, 2015, p. 8.

Após a internalização da BoNT por endocitose, a região translocadora da cadeia pesada facilita a passagem da cadeia leve para o citosol da célula nervosa, onde o íon zinco atua como cofator essencial da metaloprotease, permitindo que a BoNT/A realize a clivagem específica da SNAP-25. Esse corte interrompe a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica e bloqueia a liberação de acetilcolina, resultando no bloqueio temporário da neurotransmissão e no relaxamento muscular específico da BoNT (Ventura, 2015).

A atividade catalítica do domínio leve ocorre em um sítio ativo dependente de, formado por resíduos de aminoácidos que coordenam o íon metálico, possibilitando a ação enzimática. O zinco, portanto, é indispensável para a bioatividade da BoNT/A, pois sua ausência compromete a clivagem da SNAP-25 e reduz a eficácia do bloqueio sináptico. Assim sendo, a presença adequada desse mineral influencia diretamente na duração do efeito clínico da toxina BoNT(Rossetto; Pirazzini; Montecucco, 2014; Ventura, 2015).

Figura 2: Representação dos mecanismos de ligação, internalização, translocação e atividade proteolítica das NTCs.



Fonte: Ventura, 2015, p. 10.

A SNAP-25 desempenha um papel crucial na formação do complexo SNARE, sendo responsável pela fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica. A interrupção desta proteína bloqueia a liberação do neurotransmissor acetilcolina, fundamental para a contração muscular. Esse efeito direcionado permite paralisia localizada e reversível, preservando a função dos músculos adjacentes e evitando comprometimento sistêmico (Brin, 1997; Segelke *et al.*, 2004; Matak; Lackovic, 2019).

A precisão da aplicação e a dose utilizada são fundamentais para o efeito estético desejado, garantindo resultados eficazes e seguros (Srivastava *et al.*, 2015; Hong, 2023).

2.3 Anatomia e musculatura facial

A BoNT é mais utilizada na região de mímica facial. Os músculos que compõem a expressão facial diferem de outros músculos do corpo, pois estão unidos ao tecido mole da pele por meio do sistema músculo-aponeurótico superficial, e não diretamente ao osso. Por esse motivo, a contração muscular move a pele superficial de maneira harmoniosa, favorecendo o aparecimento de dobras no sentido das fibras musculares (Hong *et al.*, 2023).

O conhecimento detalhado da anatomia facial, incluindo a identificação de pontos motores precisos e profundidade de inserção muscular, é essencial para a

eficácia clínica da BoNT. A aplicação inadequada pode resultar em assimetrias, fraqueza muscular não intencional ou efeitos adversos transitórios. Por isso, o planejamento de procedimentos estéticos exige avaliação individualizada da musculatura, considerando fatores como espessura da pele, densidade muscular e análise dos padrões de contração facial típicos de cada paciente (Borges; Kikuchi; Araújo, 2020).

Figura 3: Anatomia dos músculos faciais



Fonte: Radlkloskt; Vesler, 2016

2.4 Rugas dinâmicas e efeitos estéticos da BoNT

O surgimento das rugas dinâmicas se dá como consequência da contração muscular repetitiva dos músculos responsáveis pela mímica facial, sendo notórias apenas durante a movimentação muscular. Com o passar do tempo, essas linhas de expressão podem evoluir para rugas estáticas e permanentes, associadas à atrofia cutânea e perda de elasticidade, gerando dobras cutâneas que transmitem efeitos inestéticos tais como, marcas de envelhecimento, cansaço, raiva e tristeza (Hong *et al.*, 2023).

A BoNT atua especificamente na paralisação seletiva da contração muscular responsável pela formação dessas rugas, promovendo relaxamento temporário e controlado da musculatura. Esse benefício se dá através de um bloqueio da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, levando à uma paralisia parcial e reversível do músculo no qual foi injetado, preservando a função das estruturas adjacentes (Rosseto; Pirazzini; Montecucco, 2014; Matak; Lackovic, 2019).

Esteticamente, a aplicação da BoNT permite a atenuação de rugas dinâmicas, especialmente em regiões popularmente conhecidas, como testa, glabela e pés de galinha. Além de reduzir as linhas já existentes, a BoNT atua de forma preventiva, retardando a formação de novas rugas e contribuindo para contornos faciais mais suaves e preservados (Santos *et al.*, 2024).

2.5 Duração dos efeitos da toxina botulínica

A duração dos efeitos da BoNT tipo A é variável e depende de diversos fatores, tais com características individuais do paciente, área de aplicação, dose utilizada, técnica de injeção e densidade muscular (VIGGIANI; Sabec-Pereira, 2023; Wright; Lax; Mehta, 2018). Geralmente, seus efeitos terapêuticos e estéticos começam a ser notórios entre 24 e 72 horas após a aplicação, atingindo efeito máximo em 10 a 20 dias. O declínio gradual da ação ocorre normalmente após dois a três meses, conforme ocorre a regeneração das proteínas SNAP-25 e a restauração da comunicação neuromuscular (Viggiani; Sabec-Pereira, 2023; Brin, 1997).

Estudos apontam que a duração do efeito pode ser alterado por fatores fisiológicos, como metabolismo muscular, idade, sexo, espessura cutânea e padrão de atividade muscular (Wright; Lax; Mehta, 2018). Pacientes com musculatura facial mais densa ou hiperativa tendem a apresentar retorno mais rápido das rugas dinâmicas, exigindo intervalos menores entre as aplicações (Hong, 2023; Srivastava *et al.*, 2015).

Novos estudos sugerem que a interação com cofatores bioquímicos, como o zinco, pode influenciar a estabilidade da SNAP-25 e prolongar a ação da BoNT, aumentando o intervalo entre aplicações e diminuindo custos para o paciente (Elgendy; *et al.*, 2024; Santos *et al.*, 2024).

2.6 Zinco: Funções, Importância e Papel Bioquímico no Organismo

O zinco é um oligoelemento essencial para diversas funções fisiológicas, atuando como cofator de mais de 300 enzimas envolvidas em processos fundamentais do organismo, incluindo síntese de proteínas, cicatrização tecidual, crescimento e desenvolvimento celular, além da regulação do sistema imunológico (Koshy *et al.*, 2012; Souza, 2024; Cavalcante *et al.* 2020)

Do ponto de vista bioquímico, o zinco desempenha papel central na atividade muscular e na transmissão neuromuscular, influenciando diretamente a liberação de neurotransmissores e o funcionamento adequado das proteínas sinápticas, como a SNAP-25 (Hong, 2023; Matak; Lackovic, 2022). Estudos demonstram que a presença adequada de zinco pode favorecer a estabilidade estrutural de proteínas e enzimas envolvidas na exocitose da acetilcolina, processo essencial para o efeito da BoNT (Elgendy; Elzoghby; Abubakr, 2024).

Além disso, a deficiência de zinco pode resultar em alterações metabólicas significativas, incluindo déficit na contração muscular, redução na regeneração tecidual e comprometimento do sistema imune (Santos *et al.*, 2024).

A ingestão adequada desse micronutriente, seja por via dietética ou suplementação controlada, é essencial para a manutenção de processos celulares vitais, sendo particularmente relevante em tratamentos com BoNT, dada a interação potencial entre este mineral e os mecanismos de ação da BoNT/A (Matak; Lackovic, 2022; Viggiani; Sabec-Pereira, 2023).

2.7 Influência do zinco na eficácia da BoNT

A busca por estratégias que prolonguem os efeitos da BoNT levou à investigação da ação do zinco como nutriente com potencial influência sobre a durabilidade da BoNT. O zinco desempenha funções importantes nos músculos, incluindo atividade enzimática e síntese proteica, e tem sido estudado como possível aliado para prolongar os efeitos da BoNT (Elgendy *et al.*, 2024).

Estudos apontam que a administração de zinco em doses específicas pode otimizar a atividade da neurotoxina, considerando que este mineral atua como cofator essencial para diversas enzimas envolvidas no processo de ligação e estabilidade da BoNT nos terminais nervosos. Em pesquisas analisadas, as doses variaram conforme o protocolo escolhido, com suplementações que variaram entre 10 mg e 50 mg diárias, associadas ou não à fitase, visando melhorar a biodisponibilidade do mineral e, consequentemente, a eficácia do tratamento estético. As doses foram selecionadas respeitando os critérios de segurança, sem ultrapassar os limites máximos recomendados para a suplementação em adultos, e demonstraram um significativo efeito prolongador nos resultados clínicos, embora a resposta individual ainda

dependa de fatores metabólicos e da disponibilidade de zinco intracelular (Koshy *et al.*, 2012; Viggiani; Sabec-Pereira, 2023).

O zinco participa diretamente da estrutura do domínio catalítico da BoNT, pois a BoNT é uma metaloprotease dependente desse íon para clivar a proteína SNAP-25, fundamental para o bloqueio da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. O déficit de zinco pode comprometer a estabilidade da BoNT, e reduzir a eficiência de clivagem da SNAP-25 e, consequentemente, diminuir a duração e a intensidade do efeito clínico. Estudos demonstraram que a suplementação de zinco pode aumentar a biodisponibilidade desse cofator no local de ação, favorecendo a atividade enzimática da BoNT, prolongando a paralisia muscular e contribuindo para resultados mais duradouros em aplicações de BoNT (Segelke *et al.*, 2004; Koshy *et al.*, 2012; Cohen, 2014).

Na área da estética, a suplementação de zinco pode ser considerada uma intervenção complementar de baixo risco, desde que realizada com acompanhamento clínico adequado, respeitando as recomendações nutricionais. Estudos indicam que a reposição adequada desse mineral contribui para processos metabólicos essenciais e pode favorecer a eficácia da BoNT, refletindo em resultados mais duradouros e na redução da necessidade de reaplicações frequentes, o que resulta em uma maior satisfação do paciente e melhor otimização do plano terapêutico (Souza, 2024; Cavalcante, 2020).

Se tratando de custo-benefício, a suplementação apresenta um investimento relativamente baixo em comparação aos custos normais das aplicações com BoNT, o que reforça sua indicação na prática clínica. (Cohen, 2014).

Entre os principais desafios, destacam-se a ausência de protocolos padronizados quanto à dose, forma química e duração da suplementação, além da necessidade de investigação dos pacientes conforme seu estado nutricional inicial. A interação de fatores dietéticos, metabólicos e farmacológicos também devem ser consideradas na análise do impacto clínico (Koshy *et al.*, 2012; Segelke *et al.*, 2004).

As lacunas de pesquisa incluem a falta de ensaios clínicos randomizados e controlados em larga escala, a necessidade de estudos que integrem biomarcadores laboratoriais de zinco com parâmetros objetivos de resposta à BoNT. Além disso, há uma demanda por maior clareza quanto aos mecanismos moleculares envolvidos (Elgendy; Elzoghby; Abubakr, 2024).

3 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, realizada entre os meses de março a setembro de 2025, acerca de responder a pergunta norteadora “A suplementação de zinco é capaz de influenciar a durabilidade dos efeitos clínicos da BoNT tipo A no tratamento de rugas e linhas de expressão?”

Foram realizadas buscas em bases de dados como o PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e LILACS, reunindo estudos entre os anos de 2015 até setembro de 2025 Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *“zinc”, “botulinum toxin”, “durability” e “supplementation”.*

Os critérios de inclusão envolveram artigos em português e inglês que abordassem a influência da suplementação de zinco na durabilidade da BoNT, mecanismos de ação da BoNT, papel da suplementação de zinco no organismo, funções bioquímicas do zinco.

Foram excluídos trabalhos publicados há mais de 10 anos, artigos que não abordavam diretamente a temática proposta e artigos que não tinham relação com toxina botulínica ou zinco. No total, cerca de 40 artigos foram selecionados nas bases de dados pesquisadas, 20 estudos foram incluídos na análise final por atenderem aos critérios de seleção, enquanto 20 foram excluídos por não apresentarem relevância ao objetivo do estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados, publicados nos últimos anos nas bases PubMed, BVS e LILACS, confirma que o zinco desempenha papel crucial na atividade da BoNT tipo A, funcionando como cofator enzimático e contribuindo para sua estabilidade e eficácia. Estudos estruturais e clínicos destacam que a disponibilidade adequada de zinco está associada a maior durabilidade do efeito terapêutico e estético (Rosseto; Pirazzini; Montecucco, 2014; Bonaventura *et al.*, 2015). Foram selecionados 11 artigos, que apresentavam evidências de nível baixo, moderado e alto, a cerca da influência e eficácia da suplementação de Zinco, na durabilidade da BoNT, estes dados estão dispostos no quadro 1.

Quadro 1 – Comparação dos artigos analisados

Autor/Ano- Título	**Objetivo do estudo**	**Tipo de estudo**	**Principais achados**	**Conclusão**	**Nível de evidência**
Borges; Kikuchi; Araújo, 2020- Uso de toxina botulínica tipo A para correção de assimetria facial: relato de caso	Relato de caso de correção de assimetria facial com BoNT-A.	Relato de caso.	Melhora estética sem eventos adversos.	Evidencia aplicabilidade clínica isolada da BoNT.	Baixo.
Elgendy; Elzoghby; Abubakr, 2024- Effect of zinc or copper suplementation on the efficacy and sustainability of botulinum toxin A “Botox” injection in masseter muscle of albino rats	Avaliar o efeito do zinco/cobre na eficácia da BoNT/A em ratos.	Estudo experimental em animais.	O zinco aumentou o tempo de ação da toxina botulínica.	Evidenciou os benefícios do zinco na durabilidade da toxina botulínica em animais.	Baixo.

Hong, 2023- Cosmetic treatment using botulinum toxin in the oral and maxilofacial área: a narrative review of esthetic techniques	Revisar o uso da BoNT-A na região oral e maxilofacial.	Revisão narrativa.	Destaca os pontos de injeção e suas respectivas doses.	Consenso de especialistas sobre as doses, e pontos de aplicação seguros, com foco na população caucasiana e asiática.	Moderado.
Matak; Lackovic, 2015- Botulinum neurotoxina type A: Actions beyond SNAP-25?	Investigar os mecanismos além da SNAP-25 na BoNT-A.	Estudo laboratorial.	Explora fatores envolvidos na clivagem da SNAP-25.	Amplia a compreensão molecular.	Moderado.
Santos *et al.*, 2024- A influência da dieta de zinco na efetividade da toxina botulínica em procedimentos de harmonização orofacial: revisão de literatura	Revisar influência da dieta de zinco na BoNT-A na estética.	Revisão de literatura.	A maioria dos estudos mostra aumento de durabilidade com a suplementação.	Reforça os benefícios do zinco na duração BoNT.	Moderado.
Srivastava *et al.*, 2015- Applications of botulinum toxin in dentistry: a comprehensive review	Revisão sobre aplicações da BoNT na odontologia.	Revisão narrativa.	Cita a segurança e a dosagem utilizada nos pontos de aplicação.	Apresenta uma relevância clínica indireta.	Baixo.
Ventura, 2015- As neurotoxinas de *Clostridium sp.*: os mecanismos de ação e sua importância clínica	Dissertação sobre os mecanismos das neurotoxinas botulínicas.	Dissertação de mestrado.	Aborda cofatores metálico, incluindo o zinco.	Aborda o mecanismo de ação do zinco nos efeitos da BoNT.	Moderado.
Souza, 2024- A influência da suplementação de	Avaliar como a suplementação de zinco interfere na eficácia da BoNT.	Estudo de caso.	A suplementação adequada de zinco	A suplementação de zinco pode ser considerada	Moderado.

zinco nos efeitos da toxina botulínica			demonstrou potencial para aumentar a durabilidade dos efeitos da BoNT	um recurso complementar eficaz para prolongar os efeitos da BoNT.	
Cavalcante *et al.,* Estratégias da suplementação de zinco para adultos, 2020.	Analisar recomendações e estratégias de suplementação de zinco em adultos.	Estudo de caso.	Destaca a importância do zinco na homeostase, celular, metabólica e a segurança da suplementação.	A suplementação deve ser individualizada e monitorada clinicamente	Alto.
Viggiani; Sabec-Pereira, 2023- Efeito prolongado da toxina botulínica associada à suplementação com zinco e fitase.	Avaliar efeito prolongado da BoNT-A com zinco/ fitase.	Estudo clínico.	Aumento significativo de durabilidade.	Recomenda a suplementação na estética.	Moderado.
Wright; Lax; Mehta, 2018- Uma revisão da longevidade do efeito da toxina botulínica em tratamentos de rugas.	Revisão sobre a longevidade da BoNT-A.	Revisão narrativa.	Destaca a influência de fatores metabólicos e minerais.	Indica o zinco possível coadjuvante.	Moderado.

Fonte: Elaborado pela autora.

A BoNT tipo A , amplamente utilizada nas áreas médicas e estéticas, se consolidou pela capacidade de promover relaxamento muscular temporário, atuando na atenuação de rugas dinâmicas e na prevenção de rugas estáticas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas, o que resulta em paralisia muscular localizada e reversível (Ventura, 2015). Apesar de eficaz e seguro, uma limitação importante da BoNT/A é a curta duração de seus efeitos, que normalmente perduram de dois a três meses, necessitando reaplicações frequentes (Wright; Lax; Mehta, 2018).

Diante dessa problemática, estudos recentes investigaram alternativas que atuem de modo a prolongar a ação da BoNT, sendo a suplementação de zinco uma das estratégias mais citadas. O zinco atua como cofator essencial na atividade

catalítica da BoNT/A, participando diretamente da função da metaloprotease dependente de zinco, responsável por clivar a proteína SNAP-25, uma etapa crucial para a inibição da liberação de neurotransmissores e, consequentemente, para o efeito de paralisia muscular causado pela BoNT (Matak; Lacković, 2015; Santos *et al.*, 2024).

Essa interação entre a BoNT e o zinco reforça a hipótese de que níveis adequados desse mineral são cruciais para melhorar os resultados clínicos e prolongar os efeitos do tratamento estético, conforme indicado por Santos *et al.* (2024), no quadro 1.

Os resultados experimentais apresentados por Elgendy *et al.* (2024), conforme citado no quadro 1, demonstraram que a suplementação de zinco potencializa a eficácia e a duração da ação da BoNT tipo A em modelos animais. No estudo, ratos albinos suplementados demonstraram maior tempo de relaxamento muscular após a aplicação de BoNT/A no músculo masseter, reforçando o papel do zinco na estabilidade e aumento dos efeitos da neurotoxina. Essa observação foi reafirmada por Viggiani e Sabec-Pereira (2023), que relataram resultados semelhantes em pacientes submetidos à suplementação com zinco e fitase, destacando a melhora na resposta clínica e o prolongamento da ação da BoNT.

Entretanto, nem todos os estudos disponíveis confirmam esses benefícios de maneira homogênea. Souza (2024) observou que a suplementação apresenta resultados limitados em pacientes com níveis séricos normais de zinco, sugerindo que o efeito positivo ocorre principalmente em situações de déficit nutricional. Essa divergência reforça a importância da avaliação prévia dos níveis plasmáticos do zinco antes da suplementação. Além disso, a ausência de padronização das doses utilizadas, que podem variar de 10 a 50 mg/dia, e a falta de consenso quanto ao tempo de uso e à forma de administração, comprometem a aplicabilidade dos achados (Cavalcante *et al.* 2020).

No contexto clínico, Borges, Kikuchi e Araújo (2020) demonstraram resultados positivos na correção de assimetrias faciais utilizando BoNT/A, destacando a estabilidade e segurança do procedimento. Apesar do estudo não ter abordado diretamente a suplementação de zinco, seus resultados contribuem para compreender a importância de fatores metabólicos e bioquímicos na durabilidade do efeito clínico da BoNT. Srivastava *et al.* (2015), revisaram as aplicações odontológicas e estéticas da BoNT/A, confirmando sua eficácia e segurança, mas ressaltando a necessidade

de novos protocolos clínicos que englobem o uso combinado de micronutrientes como o zinco conforme demonstrado no quadro 1.

Assim sendo, os resultados revisados evidenciam que a suplementação de zinco apresenta evidências moderadas de potencializar e prolongar os efeitos da BoNT tipo A. Entretanto, a literatura necessita de ensaios clínicos padronizados, com controle criterioso de variáveis importantes como a dose, biodisponibilidade e tempo de administração. A heterogeneidade dos métodos e a escassez de estudos de longo prazo dificultam a generalização dos resultados e a utilização direta na prática clínica.

Os estudos analisados demonstraram potencial real na associação entre a suplementação de zinco e o uso da BoNT tipo A, principalmente no contexto estético e terapêutico. Porém, ainda são necessários ensaios clínicos controlados, randomizados para confirmar a eficácia dessa abordagem, definir protocolos padronizados e avaliar possíveis riscos associados à suplementação indiscriminada.

Sugere-se então, a realização de estudos *in vitro* utilizando culturas neuronais tratadas com BoNT/A e zinco, a fim de observar de forma detalhada a duração do bloqueio sináptico e a relação dose-resposta entre o mineral e a BoNT. Essas abordagens permitiriam compreender melhor os mecanismos celulares e moleculares envolvidos, estabelecendo uma base mais sólida para a aplicação clínica. Além disso, propõe-se investigar a incorporação controlada de zinco nas formulações farmacêuticas da BoNT, o que poderia aumentar sua estabilidade e prolongar o tempo de ação sem a necessidade de suplementação externa.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os achados dessa revisão bibliográfica conclui-se, que a suplementação de zinco se apresenta como um aliado em potencial para prolongar e potencializar os efeitos clínicos da BoNT tipo A, tanto em aplicações terapêuticas quanto estéticas.

A partir da análise das evidências disponíveis, observa-se que a suplementação de zinco apresenta um papel importante na modulação da atividade da BoNT tipo A, atuando como cofator enzimático essencial para sua ação catalítica. Estudos demonstram que o zinco influencia diretamente a estabilidade estrutural e a eficácia clínica da BoNT, pois participa diretamente do processo de clivagem da proteína SNAP-25, responsável pela interrupção da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular.

A suplementação do mineral, quando realizada de forma adequada, tem demonstrado potencial para prolongar a duração dos efeitos estéticos e terapêuticos da BoNT, conforme evidenciado em pesquisas experimentais e clínicas. Estudos reforçaram o papel benéfico do zinco na manutenção e aumento da resposta à BoNT/A, especialmente em indivíduos com deficiência nutricional. Entretanto, resultados divergentes, indicaram que esse benefício não pode ser generalizado, sendo menos observado quando os níveis séricos do mineral se encontram dentro da normalidade.

A ausência de padronização quanto às doses, duração da suplementação e metodologia experimental ainda constitui um dos principais obstáculos para a consolidação e aplicação dessa abordagem na prática clínica. Dessa forma, é necessário novos estudos com maior rigor metodológico, que considerem variáveis nutricionais, bioquímicas e farmacológicas associadas ao metabolismo do zinco e à resposta neuromuscular à BoNT.

Em síntese, a suplementação de zinco representa uma estratégia potencialmente eficaz e de baixo custo para otimizar os resultados clínicos obtidos com a BoNT tipo A. No entanto, a consolidação de seu uso depende da realização de estudos clínicos controlados e de longo prazo, capazes de estabelecer protocolos seguros, reprodutíveis e cientificamente embasados para sua aplicação na área estética e terapêutica.

REFERÊNCIAS

BORGES, T.; KIKUCHI, A.; ARAÚJO, R. Uso de toxina botulínica tipo A para correção de assimetria facial: relato de caso. **Journal of Research in Dentistry,** *[S.l.]*, 16 jan. 2020.

BONAVENTURA, P. *et al.* Zinco e seu papel na imunidade e inflamação. **Clinical Nutrition,** *[S.l.]*, Abr. 2015.

BRIN, M. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. **Muscle & Nerve. Supplement,** *[S.l.]* v. 6, p. S146–S168, 1997.

CAMPOS, C. C. S.; SUGUIHARA, R.; MUKNICKA, D. P. Toxina botulínica tipo A na harmonização orofacial. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento,** *[S.l.]*, v. 7, p. e0712742394, Jul. 2023.

CAVALCANTE, R. M. S.; MOURA, M. S. B.; RODRIGUES, G. P.; NOGUEIRA, N. N. **Estratégias de suplementação com zinco para adultos**. Piauí, v. 9, n. 8, p. e540986115, Jul. 2020.

COHEN, J. L. Ceticismo científico e novas descobertas: uma análise de um relatório sobre a suplementação de zinco/fitase e a eficácia das toxinas botulínicas no tratamento de rugas faciais cosméticas, espasmo hemifacial e blefaroespasmo essencial benigno. **Journal of Drugs in Dermatology**, *[S.l.]*, Out. 2014.

ELGENDY, Y.; ELZOGHBY, S.; ABUBAKR, N. Effect of zinc or copper supplementation on the efficacy and sustainability of botulinum toxin A “Botox” injection in masseter muscle of albino rats. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery,** *[S.l.]*, v. 125, n. 2, p. 102156, 2024.

FOSTER, L. *et al.* Zinc in dermatology: exploring its emerging role in enhancing botulinum toxin formulations and clinical efficacy. **Current Issues in Molecular Biology,** *[S.l.]*, v. 46, p. 12088–12098, Out. 2024.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia,** Rio de Janeiro, v.14, p.48, Jul. 2021.

HONG, S. Cosmetic treatment using botulinum toxin in the oral and maxillofacial area: a narrative review of esthetic techniques. **Toxins**, *[S.l.]*, v. 15, n. 2, p. 82, Jan. 2023.

KOSHY, J. C. *et al.* Efeito da suplementação dietética de zinco e fitase em tratamentos com toxina botulínica. **Aesthetic Surgery Journal,** *[S.l.]*, abr. 2012.

MATAK, I.; LACKOVIĆ, Z. Botulinum neurotoxin type A: Actions beyond SNAP-25? **Toxicon,** *[S.l.]*, jul. 2015.

ROSSETO, O.; PIRAZZINI, M.; MONTECUCCO, C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. **Nature Reviews Microbiology,** *[S.l.]*, v. 12, jun. 2014.

SANTOS, J. G. N. *et al.* A influência da dieta de zinco na efetividade da toxina botulínica em procedimentos de harmonização orofacial: revisão de literatura. **Revista Foco,** *[S.l.]*, v. 17, n. 12**,** Dez. 2024.

SEGELKE, B. *et al.* Estrutura cristalina da protease da neurotoxina de Clostridium botulinum em um estado ligado ao produto: evidências de atividade de protease de zinco não canônica. **Biochemistry,** *[S.l.]*, Mai. 2004.

SIMPSON, L. L. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,** *[S.l.]*, v. 212, n. 1, p. 16–21, Jan. 1980.

SRIVASTAVA, S.; KHARBANDA, S.; PAL, U.; SHAH, V. Applications of botulinum toxin in dentistry: a comprehensive review. **National Journal of Maxillofacial Surgery,** *[S.l.]*, v. 6, n. 2, p. 152–159, Jul/Dez. 2015.

SOUZA, G. A influência da suplementação de zinco nos efeitos da toxina botulínica. **Revista Sociedade Científica,** *[S.l.]*, v. 7, n. 1, p. 4458–4474, Set. 2024.

VENTURA, N. As neurotoxinas de Clostridium sp.: os mecanismos de ação e sua importância clínica. 2015. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa,** Porto, Mar. 2016.

VIGGIANI, D.; SABEC-PEREIRA, D. Efeito prolongado da toxina botulínica associada à suplementação com zinco e fitase. **Arquivos de Saúde,***[S.l.]*, v. 27, n. 7, Jul. 2023.

WRIGHT, G.; LAX, U.; MEHTA, S. B. Uma revisão da longevidade do efeito da toxina botulínica em tratamentos de rugas. **Aesthetic Surgery Journal**, *[S.l.]*, Fev. 2018.