

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ALICE PATRÍCIA PAIVA ALVES RANGEL
DALTON ANDRADE DIAS DE ARAÚJO
JOSLEY IVON DA SILVA

FITASE + ZINCO: UM NOVO ADVENTO PARA O BOTOX

Recife
2023

ALICE PATRÍCIA PAIVA ALVES RANGEL

DALTON ANDRADE DIAS DE ARAÚJO

JOSLEY IVON DA SILVA

FITASE + ZINCO: UM NOVO ADVENTO PARA O BOTOX

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC do Curso de Bacharelado em
FARMÁCIA do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador: Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira.

Recife

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

R196f Rangel, Alice Patrícia Paiva Alves.
Fitase + zinco: um novo advento para o botox / Alice Patrícia Paiva
Alves Rangel; Dalton Andrade Dias de Araújo; Josley Ivon da Silva. -
Recife: O Autor, 2023.

20 p.

Orientador(a): Dr. Wesley Felix de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Botox. 2. Fitase. 3. Inovação terapêutica. 4. Zinco. I. Araújo,
Dalton Andrade Dias de. II. Silva, Josley Ivon da. III. Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

*À Aláíce Maria Paiva de Aquino e
Juscelina Andrade Rodrigues
Ivon Pacheco Guilherme da Silva,
Renata Tereza Muniz*

AGRADECIMENTOS

Gratidão a Deus por nos dar saúde, força e sabedoria para chegar até aqui.

Às nossas famílias por nos apoiarem incondicionalmente ao longo de toda a jornada.

Aos nossos amigos, por serem a nossa rede de apoio, nos momentos de alegria e nos momentos difíceis.

Em especial, gratidão ao nosso orientador Wesley Felix. Por toda gentileza, paciência, sabedoria e disponibilidade.

Que este momento seja apenas o começo de uma longa jornada de sucesso, para todos nós. Que possamos continuar a crescer e a aprender, sempre com a humildade e a gratidão que aprendemos a cultivar ao longo desses anos.

Obrigado!

"O conhecimento é como uma estrada que nunca termina, e o aprendizado é uma jornada que dura a vida inteira."

Denis Waitley

RESUMO

A sociedade moderna, submetida a influência das mídias digitais e padrões de beleza moldáveis as necessidades, associa o aparecimento de rugas a ausência de vitalidade e fraqueza. Este fato trouxe uma frequente busca pela amenização desses sinais, trazendo maior visibilidade para técnicas que promovam a melhora desse quadro, como é o caso da toxina botulínica tipo A. A ação da TBA dura em média 6 meses e este fator traz baixas expectativas para quem busca resultados mais duradouros. Desta forma, a busca de alternativas para uma maior durabilidade da toxina vem sendo direcionada para a associação de fitase + zinco que leva a um aumento da disponibilidade do zinco nos sítios de ação da toxina. Assim, o trabalho teve o objetivo de avaliar, a partir de revisão de literatura, a eficácia da combinação fitase + zinco no aumento da durabilidade da toxina botulínica. O estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, um método de pesquisa com o objetivo de aprofundamento do conhecimento sobre o tema investigado. Foi realizado um levantamento bibliográfico por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo como bases de dados, a Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Google acadêmico e PubMed, além de utilizar a *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). A associação da toxina com suplementação de fitase + zinco pode trazer um aumento de 10 a 21 semanas a mais na durabilidade dos efeitos. Este resultado é justificado pela capacidade de ligação da fitase ao zinco, o tornando mais disponível durante o mecanismo da toxina no local aplicado e o protegendo do ataque dos anticorpos do sistema imune. Portanto, a suplementação de zinco e fitase tem sido reconhecida por seus efeitos benéficos na saúde da pele, melhorando a elasticidade e hidratação. Além disso, a adição de zinco pode aumentar a estabilidade da toxina botulínica, prolongando seu efeito e reduzindo a necessidade de reaplicação frequente.

Palavras-chave: Botox. Fitase. Inovação terapêutica. Zinco.

ABSTRACT

Modern society, subjected to the influence of digital media and beauty standards that can be molded to needs, associates the appearance of wrinkles with a lack of vitality and weakness. This fact led to a frequent search for the mitigation of these signs, bringing greater visibility to techniques that promote the improvement of this condition, which is the case of botulinum toxin type A. The action of TBA lasts an average of 6 months and this factor brings low expectations for those who seeks more lasting results. Thus, the search for alternatives for greater durability of the toxin has been directed towards the association of phytase + zinc, which leads to an increase in the availability of zinc at the sites of action of the toxin. Thus, the work aimed to evaluate, based on a literature review, the effectiveness of the combination Phytase + Zinc in increasing the durability of botulinum toxin. The study consisted of an integrative literature review, a research method with the aim of deepening knowledge on the investigated topic. A bibliographic survey was carried out through the Virtual Health Library (VHL), using the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Google Scholar and PubMed as databases, in addition to using the Scientific Electronic Library Online (SciELO). The association of the toxin with phytase + zinc supplementation can bring about an increase of 10 to 21 weeks more in the durability of the effects. This result is justified by the ability of phytase to bind to zinc, making it more available during the toxin mechanism at the applied site and protecting it from attack by antibodies of the immune system. Therefore, zinc and phytase supplementation has been recognized for its beneficial effects on skin health, improving elasticity and hydration. Furthermore, the addition of zinc can increase the stability of botulinum toxin, prolonging its effect and reducing the need for frequent reapplication.

Keywords: Botox. Phytase. Therapeutic innovation. Zinc.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos selecionados para o embasamento dos resultados e discussões	21
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

TB Toxina botulínica

TBA Toxina botulínica tipo A

ACh Acetilcolina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 TOXINA BOTULÍNICA.....	14
3.1.1 Mecanismo de ação da TBA	15
3.2 PAPEL DO ZINCO NO ORGANISMO.....	17
3.3 FITASE.....	19
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento causa uma série de alterações que vão se desenvolvendo de forma gradativa em associação ao avanço da idade. Este processo leva a alterações físicas e bioquímicas, o que torna o organismo mais susceptível a fatores prejudiciais como estresse oxidativo, perda de água, alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, desregulação da homeostase e desenvolvimento de comorbidades. Essas alterações podem ser classificadas como endógenas ou exógenas, tornando um acompanhamento crucial para uma melhor qualidade de vida (UESSUGUE, 2021).

Com o advento dos procedimentos estéticos e o desenvolvimento de novas tecnologias, a busca por uma melhor aparência e jovialidade vem aumentando nos últimos anos, não só no processo de senescência como também pelo público jovem, buscando por tratamentos adequados que sejam cruciais para a melhora na qualidade da pele para os próximos anos (ANTÔNIO, 2020).

A sociedade moderna, submetida a influência das mídias digitais e padrões de beleza moldáveis as necessidades, associa o aparecimento de rugas a ausência de vitalidade e fraqueza. Este fato trouxe uma frequente busca pela amenização desses sinais, trazendo maior visibilidade para técnicas que promovam a melhora desse quadro, como é o caso da toxina botulínica tipo A (TBA) (ROZENDO, 2022).

Essa substância vem passando por testes e estudos desde 1895, onde foi avaliada sua eficácia para o tratamento de condições musculares. Contudo, foi apenas em 1975 que o *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou o uso da toxina em humanos. A TBA é extraída a partir de uma reação fermentativa natural do *Clostridium Botulinum*, uma bactéria anaeróbica esporulada que é capaz de produzir até sete tipos da toxina, mas o tipo A é o mais utilizado de forma clínica (MARTINS et al., 2016).

A TBA tem sua ação no terminal pré-sináptico bloqueando a ação do neurotransmissor acetilcolina (ACh). Este bloqueio impede a contração muscular, evitando assim que o músculo daquela região se movimente, diminuindo as chances de marcas na pele, principalmente na face. Contudo, a sua ação não é considerada extremamente duradoura. A ação da TBA dura em média 6 meses e este fator traz baixas expectativas para quem busca resultados mais duradouros (SATRIYASA, 2019)

A perda da ação da TBA com o passar do tempo acontece por causa da sua perda de atividade catalítica no seu sítio de ação, onde os quelantes solúveis conseguem retirar rapidamente o zinco do local de ligação da TBA, que é caracterizada como uma protease dependente de zinco, ou seja, esse bloqueio vai inativando a atividade da toxina naquela região. Sendo essa toxina uma protease dependente de zinco, surge a questão do papel da concentração intracelular de zinco pode estar limitando a ação da toxina (MACHADO & MENEGAT, 2018).

Deste modo, a combinação Fitase+Zinco tem sido vista como alternativa viável para aumentar a durabilidade do efeito da TBA por aumentar a contração intracelular de zinco e melhorar as interações cinéticas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da combinação no aumento da durabilidade da TBA.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da combinação Fitase + Zinco no aumento da durabilidade da toxina botulínica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a eficácia do botox no organismo e sua durabilidade;
- Avaliar a principal ação da associação da Fitase + Zinco no organismo;
- Compreender o principal mecanismo que aumenta a durabilidade da ação do botox a partir da combinação com Fitase + Zinco.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica (TB) é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* (*C. botulinum*), um bacilo Gram-positivo, anaeróbio, esporulado. Em condições apropriadas, esta bactéria produz sete sorotipos diferentes da toxina, que podem ser subdivididos em A, B, C1, D, E, F e G, onde o tipo A (TBA) é o mais utilizado para estética e terapêutica por apresentar uma maior facilidade extrativa por cultura e apresentar uma atividade de bloqueio e efeito prolongado. Sua produção ocorre a partir da cultura da cepa Hall do *C. botulinum*, e a toxina apresenta um grande tropismo por células neurais, e quando aplicada em pequenas doses bloqueia o envio de mensagens elétricas do cérebro para o músculo, a partir da inibição da liberação de acetilcolina (REIS, 2020).

A primeira citação da TB na literatura data de 1817, onde o físico Justinus Kerner publicou um periódico sobre o botulismo, nome dado a intoxicação por TB. Contudo, foi apenas em 1895 que a bactéria foi isolada pela primeira vez, na Bélgica, pelo microbiologista Emile Van Ermengem, que a priori foi nomeada de *Bacillus botulinus*. Além disso, o microbiologista estudou o processo de formação da toxina, observando que a bactéria, a partir de um processo fermentativo libera uma neurotoxina de origem proteica, a TB (MARTINS et al., 2016).

Foi apenas na década de 60 que essa toxina começou a ser utilizada para fins terapêuticos, com o sorotipo A sendo o mais utilizado. O oftalmologista americano Alan B. Scott estudou alternativas para a cura de uma condição chamada estrabismo, que nada mais é que um desequilíbrio nas funções musculares oculares que leva a um desalinhamento, impedindo que os olhos fiquem alinhados. Sendo assim, Scott iniciou os experimentos e em 1973 fez a publicação do seu primeiro trabalho sobre a experiência bem sucedida após ter testado a toxina A nos músculos extra oculares de macacos. Com isso, o oftalmologista recebeu autorização do FDA para utilizar a toxina em humanos (NASCIMENTO; HESPANHOL, 2020).

O uso terapêutico da TBA abriu um amplo campo de estudos que levou ao surgimento de outras aplicabilidades para a toxina. O uso cosmético se iniciou quando o casal Jean e Alastair Carruthers, oftalmologista e dermatologista, naturais do Canadá, observaram que a aplicação da toxina trazia uma melhora nas linhas de

expressão nos pacientes em tratamento. Além disso, foi observado que a aplicação de forma antecipada em regiões que geralmente formam linhas de expressões, fez com que essas linhas não aparecessem por um período muito maior que o esperado. Nos anos 2000, a FDA aprovou o uso para tratamento de rugas faciais da marca comercial BOTOX®, da fabricante farmacêutica Allergan Inc®. Deste então, o uso cosmético da toxina botulínica tipo A evoluiu e se expandiu em todo mundo (OLIVEIRA, 2022).

No mercado, a TBA é encontrada na forma estéril em pó e congelada a vácuo. De acordo com a fabricante Allergan®, a produção ocorre a partir da cultura da cepa Hall de *C. Botulinum* do tipo A e é desenvolvida em um meio com glicose, extrato de levedura e um hidrolisado de caseína. Após quatro dias de incubação, o crescimento da bactéria acontece nas seguintes 36h e a toxina só é liberada após a lise da cultura das bactérias, e para isso, são necessários mais três dias. A purificação é feita em duas etapas: precipitação em meio ácido e redissociação em solução salina (REIS, 2020).

A primeira etapa é a purificação em meio ácido que visa obter uma proteína ativa de alto peso molecular e uma proteína do tipo hemaglutina associada a partir de uma série de precipitações, formando um complexo cristalino. Esse complexo é o ponto de partida para a segunda etapa, onde ele é redissolvido em uma solução salina contendo albumina e antes do congelamento a vácuo, passa por uma filtragem (SILVA, 2021).

3.1.1 Mecanismo de ação da TBA

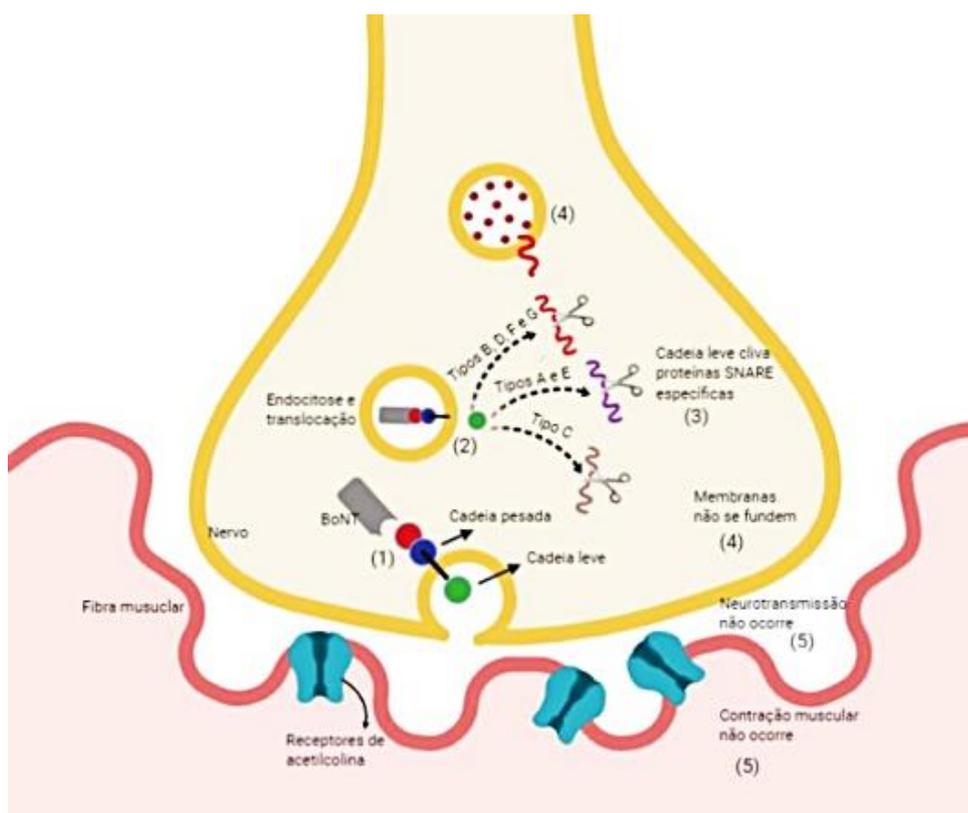
A TBA é uma protease dependente de zinco que possui como alvo o complexo SNARE e SNAP25, que são caracterizadas como proteínas responsáveis pela ligação da membrana plasmática com as vesículas contendo o neurotransmissor acetilcolina, resultando na liberação durante as sinapses. Sendo assim, há uma clivagem proteolítica específica entre as proteínas desse complexo, o que impede diretamente a liberação de acetilcolina nas sinapses das junções neuromusculares (FUJITA, 2019).

Em resumo, quando injetada no músculo, a TBA ocupa o espaço extracelular, sendo absorvida pelos terminais nervosos colinérgicos, onde irá inibir a liberação de acetilcolina resultando em bloqueio e paralisia neuromuscular, que resulta de um

bloqueio da despolarização do terminal pós-sináptico. A TBA também está relacionada a uma ação competitiva na porção SNAP-25. A SNAP-25 é um resíduo proteico que se encontra ligado a superfície da membrana. Essa estrutura também é um sítio de ligação da TBA e os peptídeos padrões são impedidos de se ligarem por ação da toxina botulínica que competem pelo mesmo local de ligação, causando uma clivagem no alvo específico (GOUVEIA, 2020).

Em termos moleculares de cadeia, a TBA quando liberada no organismo é um polipeptídeo de 150 kDa que passa por algumas alterações conformacionais que a separa em uma cadeia pesada com 100 kDa e uma cadeia leve com 50 kDa, que são interligadas por duas pontes dissulfeto. A cadeia leve é a principal responsável pela ação da toxina, tendo a função de endopeptidase dependente de zinco que cliva as proteínas responsáveis pela liberação de acetilcolina (TAKATA, 2021).

Figura 1 - Mecanismo de ação da toxina botulínica



3.2 PAPEL DO ZINCO NO ORGANISMO

O zinco é um micronutriente fundamental para a saúde, sendo encontrado em alimentos de origem vegetal e animal, como carnes bovinas, peixes, aves, leite, queijos, frutos do mar, cereais de grãos integrais, gérmen de trigo, feijões, nozes, amêndoas, castanhas e semente de abóbora. Sendo os produtos de origem animal melhores fontes de zinco em reação ao conteúdo proteico, do que os de origem vegetal contendo fitatos, fibras e oxalatos (MOREIRA, 2016).

Presente no citoplasma de todas as células, o zinco é um componente estrutural da superóxido-dismutase que catalisa a conversão de íons superóxido e peróxido de hidrogênio, diminuindo a toxicidade das espécies reativas do oxigênio. Sua ingestão proporciona amplos benefícios ao metabolismo humano, promovendo proteínas e possui ação na síntese molecular na formação de DNA e RNA, também atua como um estabilizador de ribossomos (PEREIRA et al., 2022).

Podendo ser observado nos processos celulares como um cofator para inúmeras enzimas, estabilizando estruturas associadas ao DNA e RNA polimerase, transcriptase reversa e fator de transcrição III A. Apresenta uma ação antioxidante através do seu papel fisiológico, promovendo a proteção de grupos sulfidrilas contra oxidação, como ocorre com a enzima d-ácido-aminolevulínico-desidratase e na inibição da produção de espécies reativas de oxigênio por metais de transição como ferro e cobre (ANDRADE, 2023).

Na pele, o zinco desempenha papel na morfogênese, reparação, manutenção, proteção e defesa. Através da sua participação na formação de radicais livres, promove a proteção das células produtoras de colágeno e das gorduras da pele, possuindo ações catalíticas, estruturais e reguladoras de proteínas e enzimas, resultando em uma boa cicatrização da pele, sendo necessário para o tratamento de acnes, eczemas, envelhecimento precoce (DINIZ, 2022).

Diante das diversas funções no organismo, o papel do zinco tem sido cada vez mais importante, podendo ser observado sua atuação nos processos metabólicos do ser humano. Envolvendo o crescimento humano, possuindo atribuição no desenvolvimento físico e mental, influenciando na formação de vários órgãos e tecidos vertebrados, por meio de sua ação nos hormônios tireoidianos (GUIMARÃES, 2022).

No desenvolvimento humano, o zinco atua no crescimento ósseo e desenvolvimento neuronal, durante a gestação é recomendado 11mg ao dia, para

diminuir as chances de retardo do crescimento e deficiências no desenvolvimento cerebral. A sua absorção é realizada pelo intestino delgado através das células intestinais, sendo transportada pelos capilares mesentéricos até o sangue venoso portal, para ser captado pelo fígado e distribuído através dos tecidos para todo o corpo (PEREIRA et al., 2022).

Também, é possível evidenciar sua atividade no sistema nervoso, sendo encontrado nos circuitos neurais, atuando em receptores pós-sinápticos das redes sinápticas excitatórias glutamatérgicas. O zinco é encontrado nos botões axonais, sendo liberado pela fenda sináptica, logo após a chegada do impulso elétrico, podendo ser relacionado a diminuição do zinco à doenças neurodegenerativas (ZAPAROLI, 2021).

Seu mecanismo de ação implica na ação de 100 enzimas diferentes, apresentando assim, um papel diversificado no organismo, participando da cicatrização, síntese proteica e de DNA, estímulos hormonais e qualidade sensorial. É encontrado na circulação, principalmente ligado às proteínas plasmáticas e amplamente distribuído em todo o corpo humano em pequenas porções de 1,5g a 2,5g. A ingestão de zinco varia de acordo com a fase da vida e com o sexo do indivíduo, sendo necessário para o sexo masculino uma ingestão diária de 11mg e para sexo feminino 8mg (OLIVEIRA, 2015).

Quando ocorrem excessos ou diminuição das porções de zinco, causa no ser humano diferentes sintomas e resultando em disfunções no organismo. O excesso de zinco apresenta quantidades equivalentes a 200 a 800 mg/dia, podendo causar náuseas, dor abdominal, câibras, redução do nível de colesterol e ocasionar uma deficiência de cobre ou pode causar danos nos nervos (KUME, 2021).

Nos casos que ocorre uma diminuição da absorção de zinco, seja pouco consumo, problemas intestinais, deficiências na filtração renal, ocorre o aparecimento de quadros patológicos graves a saúde, como: doenças neurológicas, distúrbio do paladar e do olfato, retardo no crescimento, difícil cicatrização do corpo e baixa imunidade (CRUZ, 2011).

A quantidade de nutrientes ingerida pode gerar alterações intrínsecas ou extrínsecas, sendo assim, afetada a biodisponibilidade do mineral ou nutriente. Quando ocorre uma diminuição da absorção de zinco pelo intestino ocasionado pela pouca ingestão de fitato, o oxalato, os taninos e os polifenóis, proporciona a diminuição da imunidade (KUME, 2021) Uma vez, que o zinco tem papel na defesa

do organismo, no momento em que ocorre a deficiência do mineral, o organismo fica susceptível a infecções e tumores (MARCHETTI, 2022).

O zinco é um mineral importante para a manutenção da estrutura tridimensional da toxina botulínica. A toxina é composta por uma cadeia pesada e uma cadeia leve, que se mantêm unidas por meio de ligações dissulfeto. O zinco é necessário para manter essas ligações dissulfeto estáveis, o que é essencial para a manutenção da estrutura tridimensional da toxina. Sem a presença de zinco, as ligações dissulfeto podem se quebrar, levando à desestruturação da toxina e perda de sua atividade biológica. Além disso, o zinco também desempenha um papel importante na ativação da toxina botulínica. Quando a toxina é injetada na musculatura, ela precisa ser ativada por enzimas proteolíticas presentes no corpo humano. O zinco é um cofator para essas enzimas, o que permite a ativação da toxina (SOUZA; SOUZA, 2021).

3.3 FITASE

O ácido fítico (AF) é um ácido livre encontrado em cereais e leguminosas como arroz, aveia e germen de trigo. Os principais sais do AF são denominados como fitatos, que são um forte quelante de minerais essenciais como o cálcio, magnésio, ferro e zinco. Os fitatos são amplamente utilizados no mercado agrícola e industrial e também foi integrado no ramo da estética e nutrição. Os fitatos são moléculas carregadas negativamente em diversas variações de PH, este fato torna possível a precipitação juntamente a moléculas positivas alimentares, liberação de secreções endógenas do trato gastro intestinal e desenvolvimento de proteínas dietéticas a partir de complexos resistentes a hidrólise. A fitase inicia um processo de desfosforilação gradual do fitato, o que permite que alguns alimentos possam ser consumidos com um melhor processo digestivo (BROCHE, 2020).

As fitases são enzimas que liberam um grupamento fosfato do fitato, e após a reação de eliminação, o grupo fosfato se inicia com ácido fítico, totalmente fosforilado. O substrato da enzima fitase possui três terminologias conhecidas: fitato, fitina e ácido fítico. A presença de seus grupos fosfato em sua molécula em grandes variações de pH, faz com o que a fitase tenha uma maior afinidade por nutrientes carregados positivamente, como é o caso do zinco (SIMAS, 2023).

Ao entrar em contato com o zinco, a fitase se liga a ele o deixando mais disponível nos terminais sinápticos, e esta ação beneficia diretamente a ação da

toxina botulínica do organismo. O mecanismo da TBA é dependente de zinco, uma vez que a molécula sofre uma desnaturada durante translocação para o citoplasma e o local de quelação perde zinco, então tendo que recuperar outro zinco do citosol. Sendo assim, com a ação da fitase, a recaptção de zinco se torna mais fácil, melhorando a durabilidade e facilidade da reação (SOUZA; SOUSA, 2021).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, um método de pesquisa com o objetivo de aprofundamento do conhecimento sobre o tema investigado. Para nortear a pesquisa, de modo a abranger o maior número de estudos possíveis, foi levantada a seguinte questão: Qual o real benefício trazido pela associação de Fitaze + Zinco no uso da toxina botulínica? A partir desse ponto, foi realizado um levantamento bibliográfico, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo como bases de dados, a Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Google acadêmico e PubMed, além de utilizar a Scientific Eletronic Library Online (SciELO)

. Para a busca, foram definidos os termos empregados através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: "botox", "fitase", "inovação terapêutica", "zinco". Cumprindo os critérios de inclusão, foram aplicados alguns filtros como: artigos publicados entre os anos de 2012 a 2023, texto disponível na íntegra, escrito na língua portuguesa e inglesa e que possuísse título ou resumo indicando relação com a temática estudada. Foram excluídos estudos que se repetiam nas bases de dados, que não correspondiam ao questionamento proposto, no qual a pesquisa foi direcionada.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina extremamente potente, que causa paralisia muscular ao inibir a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. A toxina é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e é utilizada em diversas aplicações terapêuticas, incluindo o tratamento de distúrbios neuromusculares e estéticos. Embora o mecanismo de ação da toxina botulínica seja bem conhecido, há ainda muitas questões em aberto sobre os fatores que influenciam sua eficácia, potência e durabilidade. Entre esses fatores, o papel do zinco tem sido objeto de crescente interesse (OLIVEIRA, 2022).

No levantamento inicial foram identificadas 10 publicações a partir dos descritores selecionados. Destes, foram excluídos 2 publicações na etapa da triagem, restando 8 publicações, dos quais na etapa da elegibilidade foram excluídos 2 publicações, ficando 6 publicações para leitura na íntegra. Após a leitura das 6 publicações, foi excluído 1 artigo, restando 5 publicações para compor a discussão do trabalho (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Artigos selecionados para o embasamento dos resultados e discussões

TITULO	OBJETIVO	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Evidências da suplementação de zinco e fitase na durabilidade da toxina botulínica	Realizar uma revisão acerca das evidências sobre o uso de fitase e zinco na durabilidade da toxina botulínica	Os níveis de zinco podem ser aumentados através da ingestão de alimentos relativamente ricos nesse metal, mas muitos deles podem também bloquear a sua absorção. Um dos responsáveis por essa inibição são os fitatos, um grupo de compostos contendo fosfato, que se ligam fortemente ao zinco no ambiente intestinal e inibe a absorção de zinco. A fitase é uma enzima que degrada eficazmente fitatos, devido a isso a	SOUZA; SOUZA, 2021

		adição de fitase na dieta tem demonstrado eficiente na redução do teor de fitatos de vários alimentos, com efeito benéfico sobre a subsequente absorção mineral, assim comprometendo a expectativa do resultado final positivo que o paciente deseja	
Toxina botulínica e seus interferentes para uma possível durabilidade prolongada no uso estético	Descrever o mecanismo de ação da toxina botulínica e seus interferentes para uma possível durabilidade prolongada no uso estético.	Foi relatado que a dependência de zinco da toxina botulínica, para clivar a proteína Synaptosoma I-Associated Protein 25kDa pode ser interrompida principalmente por fitatos quelantes do zinco disperso no citosol e não propriamente ocorre uma resistência do corpo a toxicidade da toxina, na junção neuromuscular.	NASCIMENTO; HESPANHOL, 2020
Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades	Analisar o mecanismo de ação da toxina botulínica, suas aplicações em diferentes áreas, os prós e contras destes tratamentos, além de comparar com os Efeitos obtidos na terapêutica com a área estética.	Seu mecanismo de ação é a inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos, gerando uma paralisia flácida no local. É muito utilizada por possuir um efeito reversível, tornando-a mais segura quando aplicada de forma correta por um profissional capacitado.	REIS et al., 2020
A review of the longevity of effect of botulinum	Verificar a duração da ação da toxina botulínica tipo A no tratamento de	Em um estudo relatado neste trabalho mostrou que a longevidade após	WRIGHT; LAX; MEHTA, 2018

toxin in wrinkle treatments	linhas de expressão glabellares a fim de fornecer aconselhamento baseado em evidências aos pacientes, verificando o tempo médio que um paciente percebe que dura o tratamento estético com toxina botulínica e compara isso com os valores publicados.	associação com a fitase foi entre 10 a 21 semanas a mais, enquanto outro estudo estimou a longevidade de 3 a 6 meses a mais, o que sem dúvida não é preciso o suficiente para ser muito útil para os pacientes	
Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments	Determinar se a suplementação oral de zinco pode afetar a eficácia e a duração dos tratamentos com toxina botulínica.	Em setenta e sete pacientes, 92% dos indivíduos suplementados com zinco 50 mg e fitase 3.000 UI experimentaram um aumento médio na duração do efeito da toxina de quase 30%, e 84% dos participantes relataram um aumento subjetivo no efeito da toxina, enquanto nenhum aumento significativo na duração ou efeito foi relatado por pacientes após suplementação com placebo de lactulose ou 10 mg de gluconato de zinco.	KOSHY et al., 2012

Fonte: Os autores (2023).

Souza e Souza (2021) investigaram a importância do zinco na ação da toxina botulínica. O autor realizou uma revisão integrativa descritiva da literatura, analisando estudos que investigaram a interação entre a toxina botulínica e o zinco em diferentes sistemas biológicos. Os resultados indicam que o zinco é um cofator essencial para a atividade da toxina botulínica. Sem a presença do zinco, a toxina perde sua

capacidade de inibir a liberação de acetilcolina, o que sugere que o zinco está envolvido no mecanismo de ação da toxina.

Além disso, o autor destaca a importância do zinco na estabilidade da toxina botulínica. Vários estudos sugerem que o zinco desempenha um papel crítico na manutenção da estrutura tridimensional da toxina, o que pode afetar sua atividade biológica, o zinco é necessário na ação da cadeia leve (50 kDa), pois essa cadeia é desnaturada durante translocação para o citoplasma e o local de quelação perde zinco, então tendo que recuperar outro zinco do citosol. Esses resultados têm implicações importantes para o desenvolvimento de novas terapias baseadas na toxina botulínica, uma vez que Souza e Souza afirmam que em estudos presentes na literatura afirmam que o uso de fitases facilita a recaptação do zinco.

Esta afirmação feita por Souza e Souza (2021) já havia sido abordada por Nascimento e Hespanhol (2020), onde os autores propuseram que compostos quelantes de zinco, como os fitatos, poderiam diminuir a necessidade de recaptação de zinco do organismo para o mecanismo da toxina botulínica. Os autores afirmam que as fitases, por possuírem alta carga negativa dada pela presença dos seis grupos fosfato em sua molécula, mesmo que em diferentes faixas de pH, fornece uma alta afinidade por minerais e nutrientes carregados positivamente, como o zinco. Sendo assim, as fitases se ligam ao zinco nas terminações nervosas, facilitando a recaptação pela toxina botulínica. Estes resultados sugerem que o uso de fitatos como agentes quelantes de zinco pode ser uma estratégia promissora para reduzir a resistência do organismo contra a toxina botulínica e aumentar a sua durabilidade.

A durabilidade da toxina botulínica no organismo depende diretamente da recaptação de zinco e da formação de anticorpos neutralizantes. Reis (2020) analisou o mecanismo de ação da toxina botulínica no organismo e destacou que, após a aplicação da toxina no local desejado, seu efeito pode durar de 6 semanas a 6 meses. No entanto, o tempo de duração do efeito pode variar de acordo com diversos fatores, como a dose administrada, a área tratada e a resposta individual do paciente. O autor também ressaltou que o tempo de duração do efeito da toxina botulínica está relacionado com o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a toxina. Estes anticorpos são produzidos pelo sistema imunológico em resposta à exposição repetida à toxina, e podem reduzir a eficácia da toxina em procedimentos subsequentes.

Reis (2020) também afirma que a toxina pode agir como antígeno, tendo potencial de induzir uma resposta imune primária ou secundária devido a toxina ser um complexo proteico. A exposição a esta proteína pode gerar dois tipos de anticorpos, os neutralizantes, que são capazes de bloquear os efeitos farmacológicos da toxina; e os não neutralizantes, que são produzidos contra as proteínas, mas não geram interferência na sua eficácia, porém, aumentam as chances da formação dos anticorpos neutralizantes. Sendo assim, o autor afirma que a toxina botulínica possui ação de excelência contra marcas de expressão e tratamentos musculares. Contudo, a vida útil da sua ação depende diretamente do organismo do indivíduo, dependendo da captação de zinco e da resposta imune do indivíduo. Portanto, é importante considerar o risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes ao planejar o uso da toxina botulínica em procedimentos repetidos. O uso excessivo da toxina ou a administração de doses muito altas podem aumentar o risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes e diminuir a eficácia da toxina (REIS, 2020).

Essa informação já havia sido afirmada por Wright, Lax e Mehta (2018), onde o autor afirma que a toxina botulínica apresenta um efeito desejável em quase 100% dos pacientes aptos a aplicação. Contudo, a partir de uma revisão de literatura, o autor afirma que existem métodos que podem aumentar a durabilidade da toxina no organismo. Wright, Lax e Mehta, assim como Reis (2020) afirma que a ação da toxina botulínica do organismo pode variar entre 6 semanas a 6 meses, e após estudos, o autor verificou que a associação da toxina com suplementação de fitase + zinco pode trazer um aumento de 10 a 21 semanas a mais na durabilidade dos efeitos. Este resultado é justificado pela capacidade de ligação da fitase ao zinco, o tornando mais disponível durante o mecanismo da toxina no local aplicado e o protegendo do ataque dos anticorpos do sistema imune.

Koshy et al. (2012) realizara um estudo randomiza do para avaliar a eficácia da suplementação de zinco associado a fitase para aumento da eficácia da toxina botulínica. Inclusive, é um estudo citado em toda literatura como estudo de referência. Foram avaliados 77 pacientes que receberam injeções de toxina botulínica para o tratamento de rugas. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo recebeu suplementação diária de 50 mg de zinco e fitase, enquanto o outro grupo recebeu placebo. Os pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses, e a eficácia da toxina botulínica foi avaliada através da medição da duração do efeito da toxina.

Os resultados mostraram que 92% dos pacientes que receberam a suplementação de zinco e fitase apresentaram um aumento médio de 30% na vida útil da toxina botulínica, em comparação com o grupo placebo. Além disso, o grupo que recebeu a suplementação também apresentou uma redução significativa na dose total de toxina botulínica necessária para alcançar o efeito terapêutico desejado. Estes resultados sugerem que a suplementação de zinco associado a fitase pode aumentar a eficácia da toxina botulínica no tratamento da espasticidade muscular. O zinco é um cofator necessário para a clivagem da proteína SNAP-25 pela toxina botulínica, e a suplementação de zinco pode aumentar a disponibilidade deste cofator no organismo. Além disso, a fitase pode ajudar a liberar o zinco de complexos de proteínas, aumentando ainda mais a sua disponibilidade (KOSHY et al., 2012).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxina botulínica é uma substância amplamente utilizada na medicina estética para reduzir as rugas e linhas de expressão. No entanto, seu efeito é temporário e a aplicação terapêutica pode ser desconfortável para alguns pacientes. Nesse sentido, a associação da toxina botulínica com suplementação de zinco e fitase tem sido estudada como uma alternativa para aumentar a eficácia e vida útil da toxina, minimizando as rugas e diminuindo a frequência de aplicação terapêutica.

Os resultados dos estudos realizados até o momento indicam que a associação da toxina botulínica com suplementação de zinco e fitase pode ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de rugas e linhas de expressão. O uso dessa combinação pode reduzir o número de aplicações necessárias, minimizando assim o desconforto e riscos associados à aplicação terapêutica da toxina.

No entanto, é importante destacar que ainda são necessários mais estudos para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo dessa associação. Além disso, é fundamental que a aplicação seja realizada por profissionais capacitados e que sigam as diretrizes e protocolos estabelecidos para esse tipo de tratamento. Em resumo, a associação da toxina botulínica com suplementação de zinco e fitase pode ser uma alternativa promissora para o tratamento de rugas e linhas de expressão. No entanto, é importante que sejam realizados mais estudos para avaliar sua eficácia e segurança a longo prazo e que a aplicação seja realizada por profissionais capacitados e seguindo as diretrizes estabelecidas.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. G. S. **Ação imunomoduladora dos Ácidos Graxos Ômega-3 no tratamento de Pacientes com Câncer**: uma revisão de literatura. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) – Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/handle/riufcg/28920>. Acesso em: 23 fev. 2023.
- ANTÔNIO, M. Envelhecimento ativo e a indústria da perfeição. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 29, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/sausoc/article/view/174602/163298>. Acesso em: 23 fev. 2023.
- BROCH, J... et al. Fitase e seus efeitos extra fosfóricos em dietas para frangos de corte: revisão. **Agropecuária Catarinense**, Florianópolis - SC, v. 33, n. 1, p. 68-72, jan./abr. 2020. Disponível em: <https://publicacoes.epagri.sc.gov.br/rac/article/view/491/708>. Acesso em: 23 fev. 2023.
- CRUZ, J. B. F; SOARES, H. F. Um ensaio sobre o Zinco. **Ensaio e Ciência Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde** Vol. 15, n. 1, 2011. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/260/26019329014.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2023.
- GUIMARÃES, A. S... et al. A importância do zinco na prevenção e tratamento de doenças. **Revista científica FAMAP**, v. 3, n. 03, 2022. Disponível em: <https://revistacientifica.faculdefamap.edu.br/revista/article/view/33/31>. Acesso em: 24 fev. 2023.
- DINIZ, J. A.; TAVANO, O. L.; OSTOLIN, T. L. V. P. Substâncias bioativas dos alimentos e suas ações no antienvhecimento da pele: uma revisão narrativa de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, 2022. Disponível em: <file:///C:/Users/otavi/Dropbox/PC/Downloads/33879-Article-380256-1-10-20220901.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2023.
- FUJITA, R. L. R.; HURTADO, C. C. N. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. **Saber Científico**, v. 8, n. 1, p. 120-133, 2019. Disponível em: <http://periodicos.saolucas.edu.br/index.php/resc/article/view/1269/1108>. Acesso em: 24 fev. 2023.
- GOUVEIA, B. N.; FERREIRA, L. de L. P.; SOBRINHO, H. M. R. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 16, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/otavi/Dropbox/PC/Downloads/72-Texto%20do%20artigo-450-504-10-20201225.pdf>. Acesso em: 27 fev. 2023.
- KOSHY, J. C... et al. Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. **J Drugs Dermatol**, vol. 11, n. 4, p. 507-512, abr. 2012. Disponível em: <https://jddonline.com/articles/effect-of-dietary-zinc-and-phytase-supplementation-on-botulinum-toxin-treatments-S1545961612P0507X>. Acesso em: 27 fev. 2023.

KUME, W. T... et al. Desordens nutricionais provocadas por deficiência e excesso de zinco em plantas de milho. **Científica**, Dracena - SP, v. 49, n. 4, p. 165-173, 2021. Disponível em:

<https://cientifica.dracena.unesp.br/index.php/cientifica/article/view/1377/872>. Acesso em: 27 fev. 2023.

MACHADO, J. T.; MENEGAT, T. A. Intradermoterapia, preenchimento facial, toxina botulínica, carboxiterapia, microagulhamento e criolipólise. **Brasília**, 2018.

MARCHETTI, M. F... et al. Associação entre deficiência de zinco e declínio cognitivo em idosos da comunidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 7, p. 2805-2816, 2022. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csc/a/CXkmNccjgVWxJcZtrkDSnsg/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 02 mar. 2023.

MARTINS, R. R... et al. Toxina botulínica tipo A no tratamento de rugas: uma revisão de literatura. *In: Mostra Científica da Farmácia*, 10, 2016. Quixadá - CE. Anais [...]. Quixadá - CE, 2016. Disponível em:

<http://45.170.157.12/home/bitstream/123456789/1109/1/1271-3294-1-PB.pdf>. Acesso em: 02 mar. 2023.

MOREIRA, L. N. **Técnica dietética**. Rio de Janeiro: SESES, 2016. 240 p. Disponível em:

https://www.ibb.unesp.br/Home/ensino/departamentos/educacao/laboratorios/legisla-caosanitaria/tecnica_dietetica.pdf. Acesso em: 02 mar. 2023.

NASCIMENTO, D. A.; HESPANHOL, E. S. Toxina botulínica e seus interferentes para uma possível durabilidade prolongada no uso estético. **Revista de Trabalhos Acadêmicos da FAM**, v. 6, n. 1, 2020. Disponível em:

<https://faculadadedeamericana.com.br/ojs/index.php/TCC/article/view/748/697>. Acesso em: 02 mar. 2023.

OLIVEIRA, C. C. **Elaboração de bebida a base de leite UAT e leite em pó enriquecida com zinco e selênio**. 2015. 87 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora. Disponível em:

<https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/1450/1/cassiacardosodeoliveira.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2023.

OLIVEIRA, M.; SOUSA, V. D. **Duração da toxina botulínica tipo A nas rugas do terço superior da face**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Odontologia). Universidade São Judas Tadeu, São Paulo. Disponível em:

<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/27316/1/TCC%20-%20Melissa%20Oliveira%20e%20Vanessa%20Duarte%20Oficial.docx%20%281%29.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PEREIRA, C. C... et al. A suplementação de zinco na gestação e sua relação com as demais doenças crônicas não transmissíveis. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, 2022. Disponível em:

file:///C:/Users/otavi/Dropbox/PC/Downloads/27780-Article-327003-1-10-20220407.pdf. Acesso em: 03 mar. 2023.

REIS, L. C... et al. Desvendando o uso da toxina botulínica na estética e em enfermidades. **Revista Saúde em Foco**, n. 12, 2020. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2020/12/DESVENDANDO-O-USO-DA-TOXINA-BOTUL%C3%8DNICA-NA-EST%C3%89TICA-E-EM-ENFERMIDADES-413-%C3%A0-437.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.

ROZENDO, A. da S.; BOUSFIELD, A. B. da S.; GIACOMOZZI, A. I. Difusão e propaganda sobre antienvhecimento na mídia brasileira: um estudo de representações sociais. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 42, p. 1-13, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pcp/a/hJPDhbjkw5kYcfTgNcddLdx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 mar. 2023.

SATRIYASA, B. Toxina botulínica (Botox) A para redução do aparecimento de rugas faciais: revisão de literatura sobre uso clínico e aspecto farmacológico. **Dermatologia clínica, cosmética e investigacional**, p. 223-228, 2019.

SILVA, M. L. da... et al. Utilização da toxina botulínica tipo A para fins terapêuticos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22385/19905>. Acesso em: 22 mar. 2023.

SOUZA, D. M.; SOUZA, M. S. (coord.) **Revista Aesthetic Orofacil Science**, vol. 2, n. 2, supl. 1, p. 151-161, 2021. Suplemento contém as palestras e resumos dos trabalhos apresentados durante o II Congresso de Harmonização Facial, Corporal e Saúde Integrativa (CONGREHOF), realizado em Porto Alegre em 2021. Disponível em: <https://ahof.emnuvens.com.br/ahof/article/view/78/114>. Acesso em: 22 mar. 2023.

TAKATA, Daniela Yumi. **Expressão, caracterização e avaliação funcional de anticorpos humanos antitetânicos**. 2021. 118 f. Tese (Doutorado Biotecnologia) - Universidade de São Paulo. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-28112022-103622/publico/Daniela_Takata_CORRIGIDA.pdf. Acesso em: 22 mar. 2023.

UESSUGUE, P. Idoso: senescência e senelidade. **Gama**, DF: UNICEPLAC, 2021. 68 p. Disponível em: <https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/1196/1/Idoso%20-%20Senesc%c3%aancia%20e%20senelidade.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2023.

WRIGHT, G.; LAX, A.; MEHTA, S. A review of the longevity of effect of botulinum toxin in wrinkle treatments. **British Dental Journal**, v. 224, n. 4, p. 255-260, 2018. Disponível em: https://kclpure.kcl.ac.uk/ws/portalfiles/portal/95266202/A_review_of_the_longevity_S MITH_Accepted23February2018_GREEN_SM.pdf. Acesso em: 04 abr. 2023.

ZAPAROLI, H.H... et al. Simulação de lesões de esclerose múltipla em imagens de ressonância magnética utilizando nanopartículas de zinco. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 94624-94637, set. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/36796/pdf>. Acesso em: 04 abr. 2023.