RESIC
Revista dos Seminários de Iniciação Científica
Edição Especial - Passos MG
2026

O IMPACTO DO ZINCO NA TOXINA BOTULÍNICA: UMA SCOPING REVIEW

Giany Eduarda de Oliveira Ribeiro; Giovanna dos Reis Souza; Lavínia Hellen Costa Ruzzi; Camila Belfort Piantino Faria.

Introdução

A toxina botulínica (TB), produzida pelo *Clostridium botulinum*, é amplamente empregada no tratamento de desordens neuromusculares e em procedimentos estéticos (1,2). Estruturalmente, a molécula é composta por uma cadeia pesada de aproximadamente 100 kDa, responsável pela ligação e internalização neuronal, e uma cadeia leve de 50 kDa que contém o domínio catalítico da toxina (3).

A cadeia leve da TB atua como uma metaloprotease dependente de zinco, contendo o motivo conservado HEXXH, responsável pela coordenação do íon metálico no sítio ativo (4,5). A presença do zinco é indispensável para a clivagem das proteínas do complexo SNARE, especialmente a SNAP-25, levando à inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e ao consequente bloqueio neuromuscular transitório (6,7).

Além de sua importância fisiopatológica, a toxina botulínica possui ampla aplicação clínica em condições neurológicas, distonias, espasticidade muscular, hiperidrose e procedimentos de harmonização facial e rejuvenescimento estético. O crescente uso clínico da toxina tem estimulado investigações relacionadas aos fatores capazes de modular sua eficácia terapêutica e duração de ação.

Diante da dependência bioquímica da toxina em relação ao zinco, passou-se a investigar se a biodisponibilidade sistêmica desse micronutriente poderia interferir diretamente na eficácia clínica da TB. Nesse contexto, protocolos de suplementação oral de zinco, frequentemente associados à fitase, vêm sendo propostos com o objetivo de potencializar ou prolongar os efeitos clínicos da toxina botulínica (8,9).

Entretanto, os achados disponíveis na literatura permanecem heterogêneos e, em muitos casos, conflitantes, especialmente quando comparados desfechos subjetivos, percepção clínica dos pacientes e medidas instrumentais objetivas (10,11). Além disso, observa-se importante variabilidade metodológica entre os estudos, incluindo diferenças na formulação da toxina utilizada, tempo de acompanhamento, estado nutricional basal dos indivíduos e protocolos de suplementação. Dessa forma, torna-se relevante sintetizar criticamente as evidências disponíveis acerca da relação entre zinco e toxina botulínica, integrando mecanismos moleculares, evidências experimentais e desfechos clínicos.

Objetivo

Sintetizar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do impacto do zinco sobre a atividade molecular e a eficácia clínica da toxina botulínica, considerando mecanismos bioquímicos, evidências experimentais, estudos clínicos de suplementação e limitações metodológicas da literatura.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão de escopo (*scoping review*) desenvolvida com o objetivo de mapear, organizar e sintetizar as evidências científicas relacionadas ao impacto do zinco na ação da toxina botulínica. A revisão foi conduzida de acordo com as

recomendações metodológicas do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para revisões de escopo e estruturada conforme as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* and *Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR). A escolha desse delineamento ocorreu em virtude da heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis, incluindo pesquisas experimentais, estudos moleculares, ensaios clínicos, revisões narrativas e estudos translacionais.

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), abrangendo publicações entre janeiro de 1992 e dezembro de 2024. A estratégia foi elaborada a partir da combinação de descritores controlados e termos livres relacionados à toxina botulínica e ao zinco, utilizando os operadores booleanos AND e OR. A estratégia principal foi: (“*botulinum toxin*” OR “BoNT”) AND (“*zinc*” OR “Zn2+” OR “*metalloprotease*”) AND (“s*upplementation*” OR “*phytase*” OR “*deficiency*”). Também foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos selecionados.

Foram incluídos estudos experimentais sobre mecanismos moleculares da toxina botulínica e sua dependência do zinco; ensaios clínicos avaliando suplementação de zinco e seus efeitos sobre a eficácia clínica da toxina; estudos observacionais envolvendo dosagem sérica de zinco associada ao uso de toxina botulínica; revisões sistemáticas e narrativas relevantes; e estudos publicados em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos estudos envolvendo exclusivamente inibidores sintéticos sem relação com o zinco endógeno, trabalhos sem desfechos relacionados à ação molecular ou clínica da toxina, resumos de congressos, cartas ao editor, editoriais, artigos sem texto completo e duplicatas.

Os registros foram exportados para o *Rayyan*®, utilizado para organização das referências, remoção de duplicatas e triagem. A seleção ocorreu em duas etapas: análise de títulos e resumos e leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. O processo foi conduzido de forma independente por dois revisores previamente treinados, com resolução de divergências por consenso. Foram identificados inicialmente 512 registros; após a remoção de 102 duplicatas, 410 estudos permaneceram para triagem e 35 foram incluídos na síntese final.

A extração dos dados foi padronizada por instrumento previamente elaborado, contemplando autor e ano, país de origem, delineamento metodológico, características da amostra, tipo de toxina botulínica, intervenção relacionada ao zinco, método de avaliação, principais desfechos e limitações metodológicas. Os dados foram organizados em planilhas eletrônicas e sintetizados de forma narrativa e descritiva. Em razão da heterogeneidade metodológica, não foi realizada metanálise quantitativa.

Resultados

A análise dos estudos incluídos evidenciou evidências experimentais consistentes sustentando a dependência da toxina botulínica em relação ao zinco, em contraste com resultados clínicos heterogêneos e, em alguns casos, conflitantes.

Os estudos experimentais demonstraram que a quelação do zinco promove inativação reversível da toxina botulínica, enquanto a reintrodução do cofator restaura sua atividade catalítica (5,6). Adicionalmente, evidências demonstraram que a toxina botulínica pode ser internalizada em sua forma apo, desprovida de zinco, adquirindo

posteriormente o cofator a partir do pool intracelular e recuperando sua funcionalidade enzimática (6). Estudos estruturais e bioquímicos confirmaram que a cadeia leve da toxina atua como metaloprotease dependente de zinco, sendo o íon essencial para a clivagem das proteínas do complexo SNARE.

No contexto clínico, a suplementação mais frequentemente descrita consistiu na administração oral de 50 mg/dia de zinco por curto período antes da aplicação da toxina botulínica, frequentemente associada à fitase (8,9). Entretanto, os resultados mostraram-se inconsistentes: alguns estudos relataram discreto prolongamento da duração clínica da toxina após suplementação, enquanto outros não observaram diferenças estatisticamente significativas nos desfechos analisados.

A heterogeneidade metodológica incluiu diferenças nas formulações de toxina botulínica, variações nos protocolos de suplementação, ausência de padronização da dosagem sérica de zinco, diferentes tempos de acompanhamento, utilização predominante de desfechos subjetivos e tamanho amostral reduzido em diversos estudos. Poucos trabalhos avaliaram efetivamente o estado nutricional basal dos participantes ou mensuraram níveis intracelulares de zinco.

Discussão

Os resultados desta revisão reforçam que o zinco desempenha papel biologicamente essencial para a atividade catalítica da toxina botulínica em nível molecular. Os achados experimentais demonstram de forma consistente que a cadeia leve da toxina depende diretamente da presença do íon metálico em seu sítio ativo.

Apesar da consistência dos mecanismos bioquímicos descritos, a extrapolação desses achados para a prática clínica permanece limitada. Grande parte dos estudos clínicos disponíveis apresenta limitações metodológicas importantes, incluindo amostras pequenas, ausência de cegamento adequado, diferentes protocolos terapêuticos e utilização de desfechos predominantemente subjetivos.

Outro aspecto relevante refere-se à ausência de avaliação padronizada do estado nutricional dos participantes. Indivíduos normozincêmicos possivelmente não apresentam benefício significativo com suplementação adicional, enquanto pacientes com deficiência nutricional poderiam responder de maneira distinta. Além disso, poucos estudos avaliaram biomarcadores intracelulares de zinco, limitando a compreensão acerca da biodisponibilidade efetiva do micronutriente nos tecidos envolvidos no mecanismo de ação da toxina botulínica.

A associação entre zinco e fitase também permanece controversa. Embora alguns autores sugiram possível aumento da biodisponibilidade do mineral e discreto prolongamento da ação clínica da toxina, as evidências disponíveis ainda não permitem recomendações clínicas definitivas. Nesse contexto, são necessários estudos futuros com maior padronização dos protocolos clínicos, avaliação objetiva dos desfechos e estratificação nutricional dos participantes.

Conclusão

O zinco constitui cofator indispensável para a atividade catalítica da toxina botulínica, desempenhando papel essencial em seu mecanismo molecular de ação. Entretanto, apesar da consistência das evidências experimentais, os dados clínicos atualmente disponíveis não sustentam de forma consistente o benefício da

suplementação de zinco em indivíduos normozincêmicos submetidos ao uso terapêutico ou estético da toxina botulínica.

Dessa forma, a aplicabilidade clínica da suplementação deve ser interpretada com cautela, podendo eventualmente apresentar maior relevância em indivíduos com deficiência nutricional previamente estabelecida.

Referências

1. VIGGIANI, F. E. B.; SABEC-PEREIRA, D. K. Efeito prolongado da toxina botulínica associada à suplementação com zinco e fitase. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 27, n. 7, p. 3733-3745, 2023.
2. SCHIAVO, G.; ROSSETTO, O.; SANTUCCI, A.; DASGUPTA, B. R.; MONTECUCCO, C. Botulinum neurotoxins are zinc proteins. Journal of Biological Chemistry, v. 267, n. 33, p. 23479-23483, 1992.
3. PAIVA, A.; ASHTON, A. C.; FORAN, P.; SCHIAVO, G.; MONTECUCCO, C.; DOLLY, J. O. Botulinum A like type B and tetanus toxins fulfils criteria for being a zinc-dependent protease. Journal of Neurochemistry, v. 61, n. 6, p. 2338-2341, 1993.
4. SIMPSON, L. L.; MAKSYMOWYCH, A. B.; HAO, S. The role of zinc binding in the biological activity of botulinum toxin. Journal of Biological Chemistry, v. 276, n. 29, p. 27034-27041, 2001.
5. EAPEN, B. R. Molecular biology of BoNT/A. Dermatologic Therapy, v. 21, p. S1-S2, 2008.
6. LEBEDA, F. J.; CER, R. Z.; MUDUNURI, U.; STEPHENS, R.; SINGH, B. R.; ADLER, M. The zinc-dependent protease activity of the botulinum neurotoxins. Toxins, v. 2, n. 5, p. 978-997, 2010.
7. KOSHY, J. C.; SHARABI, S. E.; FELDMAN, E. M.; HOLLIER, L. H. JR.; PATRINELY, J. R.; SOPARKAR, C. N. Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. Journal of Drugs in Dermatology, v. 11, n. 4, p. 507-512, 2012.
8. SAADI, R. A.; HEUSSER, L.; CHORIN, E.; SEKLER, I.; SILVERMAN, W. F.; HERSHFINKEL, M. Synaptically released zinc triggers metabotropic signaling via a zinc-sensing receptor. Neuroscience, v. 210, p. 38-46, 2012.
9. INUI, K.; WATANABE, T.; SAGANE, Y.; OHYAMA, T. Common evolutionary origin of botulinum neurotoxin and its associated non-toxic protein. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 419, n. 3, p. 500-504, 2012.
10. COHEN, J. L. Scientific skepticism and new discoveries: an analysis of a report of zinc/phytase supplementation. Journal of Cosmetic and Laser Therapy, v. 16, n. 5, p. 258-262, 2014.
11. HALLETT, M. Explanation of timing of botulinum neurotoxin effects, onset and duration, and clinical ways of influencing them. Toxicon, v. 107, pt. A, p. 64-67, 2015.