

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 06/02/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

GABRIEL CIRONE LOPES

**EFEITOS DA DOSAGEM SÉRICA DE ZINCO NA FORÇA
MUSCULAR E DURABILIDADE DOS EFEITOS DE TOXINA
BOTULÍNICA: Uma análise quantitativa**

2024

GABRIEL CIRONE LOPES

**EFEITOS DA DOSAGEM SÉRICA DE ZINCO NA FORÇA MUSCULAR E NA
DURABILIDADE DOS EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA: Uma análise
quantitativa**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Biomateriais. Linha de pesquisa: Estudos sobre bioatividade dos materiais, novas tecnologias aplicadas à odontologia, harmonização orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Máximo de Araújo

São José dos Campos

2024

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

O presente estudo tem impacto importante na sociedade, visto que realiza uma pesquisa clínica, com produto vastamente utilizado no mercado mundial, na área da saúde, com finalidade estética e funcional. Relaciona o uso desse produto com protocolos empregados por alguns profissionais na prática clínica, mesmo que estes protocolos não tenham ainda evidências com fundamentação científica satisfatória. Deste modo o trabalho procurou esclarecer inter-relação do tratamento proposto com condição clínica do paciente para corroborar ou arrefecer as hipóteses sustentadas por alguns profissionais da área.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The present study has an important impact on society, since it carries out clinical research, with a product widely used in the world market, in the area of health, with an aesthetic and functional purpose. It relates the use of this product with protocols used by some professionals in clinical practice, even if these protocols do not yet have evidence with satisfactory scientific foundation. In this way, the work sought to clarify the interrelationship of the proposed treatment with the patient's clinical condition to corroborate or reverse the hypotheses supported by some professionals in the area.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Assist. Dr. Rodrigo Máximo de Araújo (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Tit. Dr. Sigmar de Mello Rode

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof^a. Dra. Karen Cristina Kazue Yui

Mestrado, Doutorado e Pós Doutorado

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 06 de fevereiro de 2024.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente ao meu orientador o Prof. Dr. Rodrigo Máximo de Araújo e a minha amiga e parceira Marcelle Simões Coelho, afinal se não tivéssemos tal parceria e entusiasmo, eu não teria chego até aqui.

Dedico também a minha mãe, Maura Cecília Cirone, minha irmã, Isadora Cirone Lopes, minha avó, Luana Fernandes Nicoleti e toda família, que sempre me apoiaram e deram todo suporte para que eu seguisse estudando e me aperfeiçoando.

Dedico também aos professores presentes nesta banca, Prof. Tit. Dr. Sigmar de Mello Rode e Prof^a. Dra. Karen Cristina Kazue Yui, por serem exemplos da dedicação a vida acadêmica.

AGRADECIMENTO

Começo este agradecimento, lembrando primeiramente de Deus, sem Ele nada seria possível.

Minha mãe, irmã, avó e toda família, agradeço por todo suporte que me foi dado ao longo de toda a jornada, estes 2 anos e meio desde que iniciei como aluno especial da pós graduação logo após me formar, com certeza foram muito mais tranquilos do que os 4 vividos durante a graduação. Eu agora um pouquinho mais velho e conseqüentemente mais independente e maduro, curto cada dia mais viver com vocês momentos leves e alegres, mesmo que em sua maioria sejam breves, faz parte que abduquemos de algumas coisas para perseguir um objetivo maior e tentar alcançar nossos sonhos. Entendo que isso é parte do jogo e o jogo da vida não é moleza, já passamos por tantas juntos e é uma honra e satisfação ter vocês comigo nesse dia tão importante.

Agradeço muito a minha parceira do graduação e parte do mestrado, Beatriz V. Simões, uma irmã que a faculdade me trouxe e se não fosse pelo incentivo e grande empurrão para me direcionar para vida acadêmica, provavelmente não teria chego até aqui.

Agradeço também a minha parceira do mestrado, Marcelle S. Coelho, que se tornou além de colega da pós, uma amiga da vida, sempre disposta a me ajudar, sempre me lembrando de como somos capazes quando, por vezes, fraquejei nesse caminho.

Agradeço aos amigos que tenho desde a graduação e se tornaram companheiros de pós graduação, aqueles que conheci depois de ingressar na pós graduação, todos com certeza serão sempre lembrados e obrigado por terem feito parte do caminho até aqui.

Agradeço aqui também meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Máximo de Araújo, ainda no final da graduação, durante a clínica de PPR, passamos a falar sobre a pós graduação, começou a surgir uma pulga atrás da orelha com algo que eu tinha certeza que nunca faria, tinha em minha cabeça cursos que queria fazer após a faculdade,

estava decidindo qual especialização iria ocupar meu tempo fora do consultório e me via assim, dentro do consultório atendendo mais e mais pacientes.

Eu sempre tive certo pavor de apresentações em público, nunca gostei de ser o centro das atenções e com esse chamado do professor para o mestrado acadêmico, no início tudo era muito frio, difícil e decorado para cada apresentação que precisava fazer, mas hoje em alguns momentos me pego dando uma aula e por vezes falando mais e mais sobre um assunto que me interessa em um só slide, que por vezes não tem nada além de uma ou duas figuras. Sou grato pelas oportunidades que tive ao longo desses 2 anos, com certeza estou fechando este ciclo muito mais preparado e capacitado do que entrei e muito disso devo a você, obrigado por todo apoio, incentivo e dedicação ao longo dessa jornada.

Deixo aqui um agradecimento também a todos os professores que cruzei ao longo desse caminho, aqueles que eram responsáveis por créditos do mestrado, aqueles que tive conversas pelo campus, todos que de alguma maneira se fizeram presentes e marcaram a memória que guardo com carinho desse ciclo que se fecha agora.

Agradeço aqui os professores que compõe hoje minha banca, o Prof. Tit. Dr. Sigmar de Mello Rode, que além de ter aceitado participar desta banca, viabilizou este projeto ao permitir que utilizássemos o eletromiógrafo, e aqui aproveito para estender os agradecimentos a FAPESP por ter dado condição para que a aquisição do equipamento fosse realizada através do Professor. E por fim, agradeço a Prof^a. Dra. Karen Cristina Kazue Yui, por também ter aceitado participar desta banca, tive o prazer de conhecê-la recentemente, através da HOF e sempre se mostrou aberta e muito interessada pelo assunto, um prazer tê-la em minha banca.

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita.”

Mahatma Gandhi

RESUMO

Lopes GC. Efeitos da dosagem sérica de zinco na força muscular e na durabilidade dos efeitos da toxina botulínica: uma análise quantitativa [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, 2024.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do nível sérico de zinco dos indivíduos em relação a força muscular e a na efetividade e durabilidade do tratamento com toxina botulínica (TB). Dezoito (18) pacientes foram selecionados, sendo que estes foram divididos posteriormente em 2 grupos: grupo 1 (G1) composto por pacientes que apresentavam Zn acima de 65 µg/dL e menor ou igual que 90 µg/dL e o grupo 2 (G2) com pacientes que apresentavam Zn acima 90 µg/dL e menor ou igual a 125 µg/dL. Todos os participantes tiveram a força de contração muscular mensurada por um eletromiógrafo de superfície (sEMG) (EMG System do Brasil Ltda, São José dos Campos, Brasil), em cada momento do acompanhamento (A1 – inicial; A2 – pós imediato; A3 – 2 semanas; A4 – 5 semanas; e A5 – 12 semanas). Além da eletromiografia, as fotografias dos pacientes foram capturadas, nas quais foram avaliadas a área com presença de rugas da frente por meio do *software ImageJ (National Institutes of Health)*. Os dados de RMS fornecidos pelo eletromiógrafo de superfície passaram por teste de normalidade *Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov test* ($\alpha=0,05$) e posteriormente, por seguirem distribuição normal, foram submetidos a análise pelo teste Tukey de comparações múltiplas ($\alpha=0,05$) utilizando-se o programa *Prism 10 (GraphPad Software, Boston, EUA)*, sendo considerado nível de significância de 5%. Pela análise das fotografias através do *ImageJ*, todos os pacientes, apresentaram diminuição significativa da área de rugas com 2 semanas após aplicação da TB e mesmo após 12 semanas de acompanhamento, a área de rugas na frente era menor do que a área prévia à aplicação. Sendo assim, tanto através da eletromiografia e da análise fotográfica foi possível constatar que as diferentes dosagens séricas de zinco não demonstraram nenhuma influência sobre a efetividade e durabilidade da TB.

Palavras-chave: toxina botulínica; eletromiografia; força muscular; zinco; rugas; autoestima.

ABSTRACT

Lopes GC. *Effects of serum zinc dosage on muscle strength and durability of botulinum toxin effects: a quantitative analysis [dissertation].* São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2024.

The objective of this study was to evaluate the influence of the serum zinc level of individuals in relation to muscle strength and on the effectiveness and durability of treatment with botulinum toxin (TB). Eighteen (18) patients were selected, and these were later divided into 2 groups: group 1 (G1) composed of patients who had Zn above 65 µg/dL and less than or equal to 90 µg/dL and group 2 (G2) with patients who had Zn above 90 µg/dL and less than or equal to 125 µg/dL. All participants had the strength of muscle contraction measured by a surface electromyograph (sEMG) (EMG System do Brasil Ltda, São José dos Campos, Brazil), at each moment of the follow-up (A1 - initial; A2 - immediate post; A3 - 2 weeks; A4 - 5 weeks; and A5 - 12 weeks). In addition to electromyography, photographs of the patients were captured, in which the area with the presence of forehead wrinkles was evaluated using the **ImageJ (National Institutes of Health) software**. The RMS data provided by the surface electromyograph underwent the **Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov** normality test ($\alpha=0.05$) and later, because they followed normal distribution, were subjected to analysis by the Tukey test of multiple comparisons ($\alpha=0.05$) using the **Prism 10** program (**GraphPad Software**, Boston, USA), being considered a significance level of 5%. By the analysis of the photographs through **ImageJ**, all patients showed a significant decrease in the area of wrinkles at 2 weeks after application of TB and even after 12 weeks of follow-up, the area of wrinkles on the forehead was smaller than the area prior to the application. Thus, both through electromyography and photographic analysis it was possible to verify that the different serum dosages of zinc did not show any influence on the effectiveness and durability of TB.

Keywords: botulinum toxin; eletromyography; muscle strength; zinc; wrinkles; self-esteem.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Toxina Botulínica	14
2.1.1 Histórico	14
2.1.2 Mecanismo de ação da TB	15
2.2 Eletromiografia de Superfície	17
2.3 Zinco	18
3 PROPOSIÇÃO	20
4 MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1 Critérios de inclusão	22
4.2 Critérios de não inclusão	23
4.3 Critérios de exclusão	23
4.4 Eletromiografia de Superfície	24
4.4.1 Especificações do eletromiógrafo	24
4.4.2 Detalhamento dos eletrodos e do posicionamento	24
4.5 Reconstituição e aplicação TB	26
4.6 Análise do Zinco	27
4.7 Análise da área de rugas da fronte	28
4.8 Análise estatística	29
5 RESULTADO	31
5.1 Eletromiografia de Superfície – Efetividade e durabilidade TB	31
5.2 Influência dosagem Zn na força muscular	35
5.3 Análise fotográfica através do ImageJ	37
6 DISCUSSÃO	38
6.1 Toxina botulínica	38
6.1.1 Durabilidade e dosagem de TB	39
6.1.2 Recomendações após tratamento com TB	39
6.1.3 Efeitos adversos ou indesejados pós aplicação de TB	40
6.1.4 Pesquisa e avanços sobre TB	41
6.2 Eletromiografia de Superfície (sEMG)	41

6.3 Zinco.....	43
6.4 Avaliação fotográfica pelo ImageJ	45
7 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXO	51

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através da análise estatística dos dados de eletromiografia demonstraram que as diferentes dosagens de zinco não influenciaram na efetividade ou durabilidade do tratamento com TB.

Além disso, através das análises das fotografias no *software ImageJ*, foi possível constatar a efetividade e durabilidade dos efeitos do tratamento com TB para finalidade estética em todos os indivíduos participantes, novamente sem influência do Zn sérico, pois a diminuição da área de rítmicas dinâmicas foi satisfatória em todos os indivíduos.

REFERÊNCIAS

- Alkan A, Günay M. Identification of EMG signals using discriminant analysis and SVM classifier. *Expert Syst Appl.* 2012 Jan;39(1):44-47. doi: 10.1016/j.eswa.2011.06.043. ISSN 0957-4174.
- Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature.* 1993 Sep 9;365(6442):160-3. doi: 10.1038/365160a0. PMID: 8103915.
- Chowdhury RH, Reaz MB, Ali MA, Bakar AA, Chellappan K, Chang TG. Surface electromyography signal processing and classification techniques. *Sensors (Basel).* 2013 Sep 17;13(9):12431-66. doi: 10.3390/s130912431. PMID: 24048337; PMCID: PMC3821366.
- Dimberg U. Facial electromyography and emotional reactions. *Psychophysiology.* 1990 Sep;27(5):481-94. doi: 10.1111/j.1469-8986.1990.tb01962.x. PMID: 2274612.
- Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Mar;63(1):180-5. doi: 10.1590/s0004-282x2005000100035. Epub 2005 Apr 13. PMID: 15830090.
- National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Food and Nutrition Board. 2001.
- Fu FN, Lomneth RB, Cai S, Singh BR. Role of zinc in the structure and toxic activity of botulinum neurotoxin. *Biochemistry.* 1998 Apr 14;37(15):5267-78. doi: 10.1021/bi9723966. PMID: 9548758.
- Gupta S, Brazier AKM, Lowe NM. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet.* 2020 Oct;33(5):624-643. doi: 10.1111/jhn.12791. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32627912.
- King JC. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr.* 2011 Aug;94(2):679S-84S. doi: 10.3945/ajcn.110.005744. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21715515; PMCID: PMC3142737.
- Koshy JC, Sharabi SE, Feldman EM, Hollier LH Jr, Patrinely JR, Soparkar CN. Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. *J Drugs Dermatol.* 2012 Apr;11(4):507-12. PMID: 22453589.
- Krotkiewski M, Gudmundsson M, Backström P, Mandroukas K. Zinc and muscle strength and endurance. *Acta Physiol Scand.* 1982 Nov;116(3):309-11. doi: 10.1111/j.1748-1716.1982.tb07146.x. PMID: 7168359.

Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat Struct Biol.* 1998 Oct;5(10):898-902. doi: 10.1038/2338. PMID: 9783750

Mafra D, Cozzolino SMF. The importance of zinc in human nutrition. *Rer Nutr.* 2004 Mar;17(1). doi: 10.1590/S1415-52732004000100009

Mallat F, Kaikati J, Kechichian E. Botulinum Toxins and Zinc: From Theory to Practice-A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol.* 2023 Jun 20; 46(4):164-167. doi: 10.1097/WNF.0000000000000557. Epub ahead of print. PMID: 37335837.

Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys.* 1995 Nov;28(4):423-72. doi: 10.1017/s0033583500003292. PMID: 8771234.

Pamphlett R. Early terminal and nodal sprouting of motor axons after botulinum toxin. *J Neurol Sci.* 1989 Sep;92(2-3):181-92. doi: 10.1016/0022-510x(89)90135-4. PMID: 2809617.

Papagiannis GI, Triantafyllou AI, Roumpelakis IM, Zampeli F, Eleni PG, Koulouvaris P, et al. Methodology of surface electromyography in gait analysis: review of the literature. *J Med Eng Technol.* 2019 Jan;43(1):59-65. doi: 10.1080/03091902.2019.1609610. Epub 2019 May 10. PMID: 31074312.

Prasad AS. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. *Front Nutr.* 2014 Sep 1;1:14. doi: 10.3389/fnut.2014.00014. PMID: 25988117; PMCID: PMC4429650.

Richardson JH, Drake PD. The effects of zinc on fatigue of striated muscle. *J Sports Med Phys Fitness.* 1979 Jun;19(2):133-4. PMID: 502525.

Rizo J, Südhof TC. Mechanics of membrane fusion. *Nat Struct Biol.* 1998 Oct;5(10):839-42. doi: 10.1038/2280. PMID: 9783736.

Sandström B. Bioavailability of zinc. *Eur J Clin Nutr.* 1997 Jan;51 Suppl 1:S17-9. PMID: 9023474.

Simpson LL, Coffield JA, Bakry N. Chelation of zinc antagonizes the neuromuscular blocking properties of the seven serotypes of botulinum neurotoxin as well as tetanus toxin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993 Nov;267(2):720-7. PMID: 8246147.

Sposito MMM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiátrica.* 2009 Mar;16(1):25-37. doi:10.11606/issn.2317-0190.v16i1a103037.

Tassinary LG, Cacioppo JT. Unobservable Facial Actions and Emotion. *PSYCHOL SCI.* 1992 Jan;3(1):28-33.

van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, van der Steen A, Weijs PJM, Tieland M. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Jan;19(1):6-11.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2017.05.026. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711425.

Wang W, De Stefano A, Allen R. A simulation model of the surface EMG signal for analysis of muscle activity during the gait cycle. *Comput Biol Med*. 2006 Jun;36(6):601-18. doi: 10.1016/j.combiomed.2005.04.002. Epub 2005 Jul 18. PMID: 16029872.

Waters DL, Wayne SJ, Andrieu S, Cesari M, Villareal DT, Garry P et al. Sexually dimorphic patterns of nutritional intake and eating behaviors in community-dwelling older adults with normal and slow gait speed. *J Nutr Health Aging*. 2014 Mar;18(3):228-33. doi: 10.1007/s12603-014-0004-8. PMID: 24626748.