

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CAIO LACERDA MARTINS SILVA
JOÃO GABRIEL MARTINS PESSANHA
THAUANN LIMA SILVA RUFINO

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A TOXINA BOTULÍNICA E A
INFECÇÃO POR SARS-COV-2, SEUS EFEITOS E DURAÇÃO**

VOLTA REDONDA

2023

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A TOXINA BOTULÍNICA E A
INFECÇÃO POR SARS-COV-2, SEUS EFEITOS E DURAÇÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Curso de Odontologia do UniFOA, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Odontologia

Alunos: Caio Lacerda Martins Silva;
João Gabriel Martins Pessanha;
Thauann Lima Silva Rufino

Orientadora:
Cristiane Fonseca de Carvalho

Coorientadora:
Roberta Mansur Caetano

VOLTA REDONDA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária:Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

S586aSilva, Caio Lacerda Martins

Análise da relação entre a toxina botulínica e a infecção por SARS-COV-2, seus efeitos e duração./Caio Lacerda Martins Silva; Thauann Lima Silva Rufino; João Gabriel Martins Pessanha. – Volta Redonda: UniFOA, 2023.22 p. II

Orientador(a): Profa. Cristiane Fonseca de Carvalho

Coorientador (a): Profa.Roberta Mansur Caetano

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Odontologia, 2023.

1. Odontologia - TCC. 2. Toxinas botulínicas tipo A.3. COVID 19 - vacinas. I. Carvalho, Cristiane Fonseca de. II. Caetano, Roberta Mansur. III. Centro Universitário de Volta Redonda. IV. Título.

CDD 617.6



FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão do Curso intitulado: ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A TOXINA BOTULÍNICA E A INFECÇÃO POR SARS-COV-2, SEUS EFEITOS E DURAÇÃO

Elaborado por: Caio Lacerda Martins Silva, João Gabriel Martins Pessanha, Thauann Lima Silva Rufino

E apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia.

Aprovada em 26 de Maio de 2023

Banca Avaliadora:

.....
Prof.º Dra. Cristiane Fonseca De Carvalho

.....
Prof.º Dra. Roberta Mansur Caetano

.....
Prof.º Mestre Wesley Luis Rodrigues Pereira

RESUMO

O rejuvenescimento facial é bastante almejado nos tempos atuais. O consumo de procedimentos estéticos aumentou significativamente nas últimas décadas. Comercialmente conhecido como Botox[®], a toxina botulínica tipo A, princípio ativo aprovado pela ANVISA e comercializado no Brasil tornou-se um dos procedimentos estéticos mais utilizados no mundo. A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que tem a capacidade de inibir a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, causando a paralisia muscular temporária. A COVID-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2. Ela foi identificada pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, e desde então se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em Março de 2020. As vacinas contra a COVID-19 são projetadas para ativar o sistema imunológico do corpo a fim de produzir uma resposta imune protetora contra o vírus SARS-CoV-2. Por outro lado, a interação entre a vacina da COVID-19 e outros medicamentos tem sido uma preocupação para muitos autores, incluindo a correlação dos efeitos da vacina e infecção pela COVID-19 com o uso da toxina botulínica. Portanto, a revisão bibliográfica realizada indica que devido a necessidade de mais estudos sobre o tema, os profissionais de saúde precisam tomar mais precauções antes de recomendar o uso da toxina botulínica em pacientes que apresentem sintomas indicativos de infecção por COVID-19.

Palavras-chave: Toxinas Botulínicas Tipo A, Vacinas contra COVID-19, COVID-19

ABSTRACT

Facial rejuvenation is highly sought after in modern times. The consumption of aesthetic procedures has significantly increased in recent decades. Commercially known as Botox[®], type A botulinum toxin, an active ingredient approved by ANVISA and marketed in Brazil, has become one of the most commonly used aesthetic procedures in the world. Botulinum toxin is a neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, which has the ability to inhibit the release of acetylcholine at the neuromuscular junction, causing temporary muscle paralysis. COVID-19 is an acute respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus. It was first identified in December 2019 in the city of Wuhan, China, and has since rapidly spread worldwide, being declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020. COVID-19 vaccines are designed to activate the body's immune system to produce a protective immune response against the SARS-CoV-2 virus. On the other hand, the interaction between the COVID-19 vaccine and other medications has been a concern for many authors, including the correlation of the effects of the vaccine and COVID-19 infection with the use of botulinum toxin. Therefore, the literature review carried out indicates that due to the need for more studies on the subject, health professionals need to take more precautions before recommending the use of botulinum toxin in patients who have symptoms indicative of COVID-19 infection.

Keywords: Botulinum Toxins, Type A, COVID-19 Vaccines, COVID-19

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABO – Associação Brasileira de Odontologia;

ACE2 - Enzima conversora de angiotensina 2 tipo 2;

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

CFO - Conselho Federal de Odontologia;

ECA2 - Enzima conversora de angiotensina 2;

EGF - Fator de crescimento epidérmico;

IL-6 - Interleucina 6;

kDa - Quilodalton;

mRNA - RNA mensageiro;

OMS - Organização Mundial da Saúde;

RNA - Ácido ribonucleico;

RT-PCR - Reação em cadeia da polimerase em tempo real;

SDB – Sociedade Brasileira de Dermatologia;

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa;

WHO - World Health Organization (Organização Mundial da Saúde em inglês).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. DISCUSSÃO	11
2.1. Toxina botulínica.....	11
2.2. COVID-19 E SARS-CoV-2.....	12
2.3. Vacina.....	14
2.4. Correlação toxina botulínica e pandemia de COVID-19.....	16
3. CONCLUSÃO	19
4. REFERÊNCIAS	20

1. INTRODUÇÃO

O rejuvenescimento facial é bastante almejado nos tempos atuais. O consumo de procedimentos estéticos aumentou significativamente nas últimas décadas. Comercialmente conhecido como Botox[®], a toxina botulínica tipo A, princípio ativo aprovado pela ANVISA comercializado no Brasil, tornou-se um dos procedimentos estéticos mais utilizados no mundo. Somente em 2019 foram realizados cerca de 7,6 milhões de aplicações de toxina botulínica, segundo estatísticas de cirurgia plástica (GARBIN, 2019).

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que causa uma paralisia flácida progressiva nos músculos esqueléticos, devido ao seu efeito inibitório na liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. Além de sua utilização em casos de distonia cervical, espasticidade, enxaqueca e outras condições neurológicas, a toxina botulínica tem sido cada vez mais utilizada em procedimentos estéticos para o tratamento de rugas faciais. Vários estudos têm demonstrado a eficácia e segurança desse tratamento, como é o caso do estudo realizado por Carruthers e Carruthers (2008), que concluíram que a toxina botulínica é um tratamento seguro e eficaz para o rejuvenescimento facial, com uma baixa taxa de eventos adversos (Carruthers e Carruthers, 2008).

A toxina botulínica tem sido utilizada em diversas áreas da odontologia, incluindo a cirurgia, a ortodontia, a periodontia e a estética facial. Seu uso tem demonstrado eficácia no tratamento de disfunções temporomandibulares, no controle do bruxismo, no tratamento de sorriso gengival, entre outras indicações. Segundo a Associação Brasileira de Odontologia (ABO), o uso da toxina botulínica na odontologia é permitido desde 2010, desde que seja realizado por profissionais capacitados e habilitados. A técnica vem sendo cada vez mais utilizada pelos cirurgiões-dentistas, que buscam oferecer aos pacientes tratamentos menos invasivos e mais eficazes (ABO, 2010).

A Resolução CFO 198 de 2019 regulamenta a atuação do cirurgião-dentista na aplicação da toxina botulínica para fins estéticos. O documento reconhece a

importância do uso da toxina botulínica para correção de imperfeições faciais, como rugas e linhas de expressão, e estabelece as competências e habilidades necessárias para que o profissional possa realizar a aplicação com segurança e eficácia. Entre as competências, destacam-se a necessidade de conhecimento anatômico da face e dos músculos envolvidos, bem como a capacidade de avaliar e planejar o tratamento de forma individualizada para cada paciente (CFO, 2019).

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente à família Coronaviridae, que foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. Ele é o agente causador da doença respiratória conhecida como COVID-19, uma doença viral de fácil propagação por gotículas respiratórias ou por contato, tornou-se uma pandemia com grave impacto global. Em casos mais comuns a doença pode causar febre, tosse, cansaço, perda de paladar e olfato. Já em casos mais graves ela pode causar dificuldades para respirar ou falta de ar, perda de mobilidade e dores no peito e no corpo (WHO, 2022).

Com o cenário mundial da pandemia de COVID 19, várias indústrias farmacêuticas iniciaram pesquisas para desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o novo vírus. Em dezembro de 2020 foi aprovada a primeira a primeira vacina e atualmente muitas outras foram aprovadas e continuam em fase de pesquisas e aprimoramento (HODGSON, 2021).

Devido a todo estresse e ansiedade causados pela pandemia de COVID 19, houve um aumento significativo por procura para procedimentos estéticos. Com o lockdown a população começou a buscar o autocuidado e se preocupar mais com a aparência e o lado emocional (MACEDO, 2020).

Em janeiro de 2021 a sociedade brasileira de dermatologia emitiu uma nota pedindo atenção aos pacientes de procedimentos faciais que estariam tendo efeitos adversos com a vacina da COVID 19, a nota foi baseada em um estudo publicado pelo FDA onde houveram relatos de efeitos adversos em alguns pacientes (SDB, 2021).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode afetar a resposta imune de forma semelhante, com a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias sendo uma das principais características da infecção grave. Assim, pode haver uma interação

complexa entre a toxina botulínica e o SARS-CoV-2 em pacientes infectados, com potencial para afetar a resposta imune e a eficácia do tratamento (BAUD, 2020).

Este estudo de revisão de literatura tem como objetivo investigar a possível relação entre a toxina botulínica e a infecção por SARS-CoV-2, avaliando os efeitos da toxina botulínica em pacientes infectados e analisando sua interação com a resposta imune. Espera-se que os resultados possam fornecer insights importantes sobre o uso da toxina botulínica em pacientes com COVID-19 e contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a doença.

2. DISCUSSÃO

2.1. Toxina botulínica

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que tem a capacidade de inibir a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, causando a paralisia muscular temporária. A sua aplicação terapêutica tem sido amplamente utilizada em diferentes áreas da medicina e odontologia, como tratamento de disfunções temporomandibulares, no controle do bruxismo, no tratamento de sorriso gengival, tratamento da espasticidade muscular, distonia cervical, blefaroespasma, estrabismo, entre outros (CARRUTHERS, 2018).

A toxina botulínica é uma proteína formada por uma cadeia de aminoácidos que se divide em duas partes, denominadas cadeia pesada e cadeia leve. O grupo farmacofórico da toxina botulínica que se liga à proteína SNAP-25 é uma região na cadeia leve chamada de domínio de ligação ao substrato, que reconhece e se liga à proteína SNAP-25 específica. Essa interação bloqueia a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas e causa a paralisia muscular característica da intoxicação por toxina botulínica. Após a ligação da toxina botulínica às proteínas SNARE (Sinaptobrevina, Sintaxina e SNAP-25), em principal a SNAP-25, localizadas na membrana do terminal axônio, ocorre a clivagem dessas proteínas, impedindo assim a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Como resultado, a contração muscular é inibida, causando relaxamento muscular temporário. Com o tempo, essas proteínas SNARE são re-sintetizadas, permitindo que a transmissão neuromuscular seja restabelecida (DRESSLER, 2008; BRIN, 2008).

A proteína SNAP-25 (sintaxina associada à proteína de 25 kDa) é uma proteína presente nas células nervosas (neurônios) que desempenha um papel importante na transmissão de sinais nervosos entre os neurônios. Essa proteína é um componente fundamental do complexo de fusão de vesículas sinápticas, que é responsável pela liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, permitindo que os neurônios se comuniquem entre si. A proteína SNAP-25 tem sido alvo de pesquisas relacionadas à compreensão da patogênese do vírus da COVID-19,

estudos recentes sugerem que a proteína pode ser um alvo do sistema imunológico em pacientes infectados com o vírus, o que pode ter implicações no desenvolvimento de vacinas e terapias para a doença (LIU, 2021).

De acordo com Sloop e Smith (2004), a toxina botulínica é uma proteína grande, com peso molecular de aproximadamente 150 kDa, composta por uma cadeia pesada e uma cadeia leve, que são ligadas por uma ponte dissulfeto. A cadeia pesada é responsável pela ligação específica aos neurônios pré-sinápticos, enquanto a cadeia leve é a parte responsável pela ação proteolítica que resulta na inibição da liberação de acetilcolina.

No entanto, apesar de ser amplamente utilizada em diferentes áreas da saúde, existem algumas questões controversas sobre a farmacologia da toxina botulínica. Por exemplo, há evidências de que a toxina botulínica pode ter efeitos em outras áreas do corpo além dos músculos, como em terminações nervosas sensoriais e no sistema imunológico (CUI, 2017).

Outra questão controversa é a possibilidade de desenvolvimento de resistência à toxina botulínica, alguns autores sugerem que o uso repetido da toxina botulínica pode levar a uma redução na sua eficácia ao longo do tempo (Jankovic, 2004). Segundo Jankovic (2004), a resistência à toxina botulínica pode ser causada pela produção de anticorpos contra a neurotoxina. Tal hipótese foi sugerida também pelo autor Zimble (2004) sobre a resistência imunológica a toxina botulínica quanto ao seu uso repetido em curtos períodos de tempo.

Apesar dessas questões controversas, de acordo com a American Society of Plastic Surgeons (2018) a toxina botulínica continua sendo uma ferramenta importante no arsenal terapêutico da medicina. É importante, no entanto, que os profissionais que realizam os procedimentos sejam devidamente capacitados e habilitados, garantindo a segurança e eficácia do tratamento.

2.2. COVID-19 E SARS-CoV-2

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2. Ela foi identificada pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, e desde então se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo declarada

uma pandemia pela World Health Organization (Organização mundial de saúde) em março de 2022 (WHO, 2022).

Segundo Zhu (2020) o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples com uma cápsula protéica envolvendo seu material genético. Ele se liga às células hospedeiras por meio de sua proteína spike, que se liga ao receptor ACE2 encontrado nas células humanas. A entrada do vírus nas células é mediada por uma protease celular, como a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), e ocorre principalmente nas células epiteliais das vias respiratórias. Li (2020) descreveu a gama de sintomas apresentados pela doença da COVID-19 desde infecções assintomáticas até doenças graves com risco de vida. Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse seca, fadiga e falta de ar. A doença pode levar a complicações graves, incluindo pneumonia, falência de múltiplos órgãos e morte. O diagnóstico da COVID-19 é realizado principalmente por meio de testes moleculares, como a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), que detecta a presença do RNA do vírus nas amostras respiratórias. Os testes sorológicos, que detectam a presença de anticorpos contra o vírus no sangue, também são usados para diagnóstico e estudos epidemiológicos.

Não há tratamento específico para a COVID-19, mas vários medicamentos estão sendo testados em ensaios clínicos para avaliar sua eficácia no tratamento da doença. O tratamento atual é baseado em suporte clínico, como oxigenoterapia, administração de fluidos e ventilação mecânica em casos graves. Para Zhu (2020) a prevenção da COVID-19 envolve medidas de controle de infecção, como uso de máscaras, distanciamento físico, lavagem das mãos e desinfecção de superfícies. As vacinas contra a COVID-19 estão sendo amplamente disponibilizadas em todo o mundo e têm sido eficazes na redução da incidência de casos graves e mortes.

Atualmente, a pandemia de COVID-19 continua a afetar milhões de pessoas em todo o mundo, mas apesar da urgência dessa situação, ainda há muito que não se sabe sobre o vírus e a doença. Baud (2020) destacou que apesar do grande número de estudos e pesquisas publicados nos últimos anos, a verdade é que ainda existem muitas perguntas sem resposta sobre a COVID-19, e muitos aspectos da doença ainda são pouco compreendidos. De fato, alguns especialistas têm expressado preocupação com a falta de investimentos e apoio para pesquisas em

andamento sobre a COVID-19, uma vez que muitos estudos foram interrompidos ou atrasados devido à própria pandemia.

2.3. Vacina

As vacinas contra a COVID-19 são projetadas para ativar o sistema imunológico do corpo a fim de produzir uma resposta imune protetora contra o vírus SARS-CoV-2. A maioria das vacinas disponíveis usa uma abordagem de proteína ou vetor viral para estimular a resposta imune (DONG, 2021).

As vacinas de proteína são feitas a partir de uma proteína específica encontrada na superfície do vírus, a proteína spike (S), que é responsável pela entrada do vírus nas células hospedeiras. As vacinas de proteína contêm a proteína S ou uma versão modificada dela, juntamente com outros ingredientes para ajudar a desencadear uma resposta imune. Quando a vacina é administrada, o sistema imunológico do corpo reconhece a proteína S como um antígeno estranho e produz anticorpos contra ela. Esses anticorpos podem ajudar a neutralizar o vírus SARS-CoV-2 quando ele entra no corpo. As vacinas de vetor viral usam um vírus inofensivo, como o adenovírus, como um vetor para entregar material genético do vírus SARS-CoV-2 para as células do corpo. Esse material genético fornece instruções para as células produzirem a proteína S do vírus. O sistema imunológico do organismo reconhece a proteína S como um antígeno estranho e produz anticorpos contra ela, ajudando a prevenir a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (POLACK, 2020).

Atualmente as vacinas disponíveis utilizam diferentes tecnologias para produzir uma resposta imunológica contra o vírus. As vacinas de RNA mensageiro (mRNA), como a Pfizer-BioNTech e a Moderna, contêm uma molécula de mRNA que instrui as células do organismo a produzir uma proteína de pico do SARS-CoV-2. O sistema imunológico reconhece a proteína de pico como estranha e começa a produzir anticorpos contra ela. Esses anticorpos podem ajudar a proteger contra a infecção pelo vírus. As vacinas de vetor viral, como a da AstraZeneca e a da Johnson & Johnson, utilizam um vírus modificado para transportar uma proteína do SARS-CoV-2 para as células do corpo. O sistema imunológico reconhece a proteína

do SARS-CoV-2 e produz anticorpos contra ela, o que pode ajudar a proteger contra a infecção pelo vírus (BADEN, 2021).

Além disso, a vacina da Sinovac, por exemplo, é uma vacina inativada, que utiliza o vírus SARS-CoV-2 inativado para induzir a resposta imunológica. A Coronavac, por exemplo, utiliza vírus SARS-CoV-2 cultivados em células Vero, que são depois inativados pelo uso de produtos químicos e depois purificados. Em seguida, a vacina é produzida com partículas do vírus inativado e adicionada a um adjuvante, que ajuda a estimular uma resposta imunológica mais forte (BADEN, 2021).

A segurança das vacinas contra a COVID-19 tem sido amplamente estudada e documentada em diversos estudos clínicos e revisões sistemáticas. Segundo Polack (2020) as vacinas autorizadas para uso em todo o mundo demonstraram altos níveis de eficácia e segurança, com riscos mínimos de efeitos colaterais graves. Em um estudo publicado pelo autor Polack (2020) na revista científica *The Lancet*, foram avaliadas a segurança e eficácia das vacinas Pfizer-BioNTech e Moderna em um grupo de mais de 37 mil participantes. O estudo mostrou que ambas as vacinas apresentavam altos níveis de eficácia na prevenção de COVID-19 sintomática e que os efeitos colaterais relatados foram principalmente leves e de curta duração.

O autor Vasileiou (2020) citou estudos que também apontam para a segurança das vacinas, como um relatório da Organização Mundial da Saúde que revisou dados de segurança de várias vacinas COVID-19, incluindo a vacina AstraZeneca/Oxford e a vacina Janssen/Johnson & Johnson. Esses resultados indicam que as vacinas COVID-19 são seguras e eficazes para prevenir a doença e suas complicações, e são uma ferramenta importante para conter a pandemia em todo o mundo (VASILEIOU, 2020).

Por outro lado, a interação entre a vacina da COVID-19 e outros medicamentos tem sido uma preocupação para muitos autores. Para o autor Dagan (2021) algumas pesquisas indicaram que a administração de medicamentos imunossupressores pode afetar a resposta imunológica à vacina, reduzindo sua eficácia. Já segundo Simonson (2021), estudos mais recentes sugerem que a

maioria dos medicamentos, incluindo anti-hipertensivos, antidiabéticos e medicamentos para o controle do colesterol, não afetam a eficácia da vacina. Além disso, a maioria das reações adversas à vacina são leves e transitórias. As autoridades de saúde recomendam que os pacientes conversem com seus médicos e profissionais de saúde sobre quaisquer medicamentos que estejam tomando antes de receber a vacina da COVID-19.

2.4. Correlação toxina botulínica e pandemia de COVID-19

Com a pandemia de COVID-19, muitas pessoas passaram mais tempo em casa e, conseqüentemente, gastando mais tempo em videoconferências. Esse aumento no uso de videoconferências levou a uma maior consciência da aparência facial, levando a um aumento no interesse em tratamentos estéticos, como a aplicação de toxina botulínica. Além disso, o uso de máscaras faciais tem levado à demanda por tratamentos faciais que destacam os olhos, como o levantamento de sobrancelhas. De acordo com uma pesquisa realizada pela Academia Americana de Cirurgia Plástica e Estética Facial, houve um aumento na procura por procedimentos de rejuvenescimento facial em 2020, incluindo a aplicação de toxina botulínica, em comparação com o ano anterior (ALAM, 2021).

Segundo Huang (2021) a ACE2 é um receptor celular que é utilizado pelo vírus SARS-CoV-2 para entrar nas células hospedeiras. A toxina botulínica, por outro lado, é uma proteína que interfere na liberação do neurotransmissor acetilcolina na junção neuromuscular, bloqueando a contração muscular excessiva. No entanto, pesquisas recentes sugerem que a toxina botulínica pode ter efeitos indiretos na modulação da atividade da ACE2. Em um estudo realizado em células epiteliais pulmonares humanas, a injeção de toxina botulínica foi capaz de reduzir a expressão de ACE2, possivelmente devido à sua capacidade de modular a via de sinalização do fator de crescimento epidérmico (EGF) e inibir a proliferação celular (HUANG, 2021). Já Krammer (2021) relata que a toxina botulínica é um medicamento utilizado para tratar condições neurológicas e estéticas, enquanto a vacina de COVID-19 é uma medida preventiva contra a infecção pelo coronavírus. No entanto, ambas têm em comum o fato de serem produtos biotecnológicos que utilizam tecnologias avançadas para a produção de medicamentos. As vacinas de

COVID-19 foram desenvolvidas utilizando diferentes tecnologias, como mRNA, vetor viral e proteína recombinante. Essas tecnologias envolvem a produção de proteínas e/ou a inserção de material genético do vírus em células humanas ou animais para induzir uma resposta imune protetora contra a infecção. Já a toxina botulínica é produzida por bactérias e sua ação ocorre pela inibição da liberação de acetilcolina, um neurotransmissor responsável pela contração muscular.

No entanto, segundo alguns autores existem evidências de que o aumento de receptores de acetilcolina pode estar associado à infecção pelo vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19. De acordo com um artigo publicado Hoffmann (2020) na revista Nature, o receptor ACE2, que é utilizado pelo vírus para entrar nas células humanas, é altamente expresso nas células epiteliais dos pulmões, intestinos, rins e vasos sanguíneos. No entanto, o artigo também indica que o vírus pode usar outras proteínas receptoras, como a proteína TMPRSS2, para entrar nas células. Outro estudo publicado por Giacimeli (2020) na revista Neurology relatou um caso de um paciente com COVID-19 que apresentou sintomas neurológicos, incluindo fraqueza muscular e disfagia. Os autores sugerem que o vírus pode afetar o sistema nervoso periférico, incluindo os receptores de acetilcolina, o que poderia explicar esses sintomas.

De acordo com Giacomelli (2020) existem algumas evidências de que pacientes que contraem a COVID-19 podem apresentar uma diminuição dos efeitos da toxina botulínica. A toxina botulínica age bloqueando a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, o que reduz a atividade muscular excessiva e os espasmos. No entanto, a COVID-19 pode afetar o sistema nervoso e o controle muscular, o que pode reduzir a eficácia da toxina botulínica.

Gonzalez-Latapi (2021) relatou um caso de um paciente com distonia cervical que experimentou uma diminuição significativa dos efeitos da toxina botulínica após contrair COVID-19. O paciente precisou de doses mais altas da toxina para alcançar um controle adequado dos sintomas.

Outro estudo publicado Bordignon (2021) na revista Toxins que revisou a literatura existente sobre o efeito da COVID-19 na resposta à toxina botulínica. O

autor concluiu que, embora haja evidências limitadas, a COVID-19 pode afetar negativamente a resposta à toxina botulínica em alguns pacientes.

Wang (2021) realizou uma revisão sistemática e meta-análise recente publicada na revista *Journal of Neuroimmunology* onde mostrou que pacientes com COVID-19 apresentam níveis aumentados de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α . Essas citocinas têm um papel importante na regulação da resposta imunológica e são capazes de afetar a função neuromuscular. A toxina botulínica, por sua vez, funciona inibindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e, portanto, a sua eficácia pode ser afetada por essas alterações imunológicas.

Outro estudo publicado por Hadjivassiliou (2020) na revista *Journal of Clinical Immunology* investigou a relação entre a COVID-19 e as doenças neuromusculares autoimunes e concluiu que a infecção pode desencadear respostas imunológicas desreguladas, o que pode levar à exacerbação dos sintomas e à redução da eficácia do tratamento com toxina botulínica.

Segundo Kang (2021), há evidências de que a proteína SNAP-25 (sinaptossomal-associated protein 25) pode interagir com a proteína spike do SARS-CoV-2, o que poderia estar relacionado à entrada do vírus nas células hospedeiras. A SNAP-25 é uma proteína que desempenha um papel importante na liberação de neurotransmissores em sinapses neuronais e também foi demonstrado que ela interage com outras proteínas virais, como a proteína M2 do vírus influenza.

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória que tem sido implicada em diversos processos patológicos, incluindo infecções virais como a COVID-19. Alguns estudos recentes também sugerem que a IL-6 pode estar envolvida na regulação da neurotransmissão colinérgica. Acredita-se que o aumento dos níveis de IL-6 pode levar à estimulação da produção de acetilcolina, o neurotransmissor responsável pela contração muscular. Isso pode levar a uma diminuição na eficácia da toxina botulínica, que funciona através da inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Além disso a IL-6 pode estar envolvida na regulação da atividade dos músculos esqueléticos, o que pode influenciar ainda mais os efeitos da toxina botulínica (KIM, 2019).

3. CONCLUSÃO

Embora ainda não existam dados suficientes para afirmar que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19, tem uma relação direta com a inibição ou redução dos efeitos da toxina botulínica, alguns autores sugerem que há uma correlação entre a liberação de acetilcolina e a secreção excessiva de citocinas inflamatórias durante a infecção. Estudos recentes também sugerem que a proteína SNAP-25 pode ser um alvo do sistema imunológico em pacientes com COVID-19. Como a toxina botulínica age através da ligação à proteína SNAP-25, que é um componente da maquinaria de liberação de neurotransmissores, isso pode ter implicações na eficácia e duração dos efeitos estéticos da toxina botulínica.

No entanto, é importante enfatizar que a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a ação da toxina botulínica ainda não foi completamente compreendida e mais pesquisas são necessárias para esclarecer essa relação. Além disso, é crucial que os profissionais de saúde verifiquem o histórico de vacinação e possíveis infecções por COVID-19 antes de realizar procedimentos estéticos.

4. REFERÊNCIAS

ABO - Associação Brasileira de Odontologia. Toxina Botulínica. Disponível em: <<https://www.abo.org.br/toxina-botulinica>>. Acesso em: 21 mar. 2023.

ALAM, M. Synthetic aesthetic fillers and associated complications: **A review**. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 20, n. 3, p. 677-683, 2021.

American Society of Plastic Surgeons. Botulinum Toxin. 2018. Disponível em: <<https://www.plasticsurgery.org/cosmetic-procedures/botulinum-toxin>>. Acesso em: 20 mar. 2023.

BADEN, L. R. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 5, p. 403-416, 2021.

BAUD, D. et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. v. 20, n. 7, p. 773, 2020.

BORDIGNON, K. C. A. et al. Botulinum Toxin Treatment and COVID-19 Pandemic: Limitations and Possibilities. *Toxins*, v. 13, n. 1, p. 8, 2021.

BRIN, M. F.; HALLETT, M. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. *New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 9, p. 909-917, 2008.

CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A. Botulinum toxin type A in facial aesthetics: expert consensus recommendations. *Aesthetic Surgery Journal*, v. 28, n. 3, p. 227-229, 2008.

CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A. Botulinum toxin: The cornerstone of modern aesthetic medicine. *Clinical Anatomy*, v. 31, n. 4, p. 586-596, 2018.

CFO - Conselho federal de odontologia. Resolução CFO-198/2019. Dispõe sobre a atuação do cirurgião-dentista no âmbito da Harmonização Orofacial e da Odontologia Estética. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 nov. 2019. Seção 1, p. 131-3.

CUI, M. et al. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*, v. 128, n. 1-2, p. 130-139, 2017.

DAGAN, N. et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 15, p. 1412-1423, 2021.

Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(32): 574-580.

DONG, Y., DAI, T., WEI, Y., ZHANG, L., ZHENG, M., & ZHOU, F. (2021). A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1-14.

GARBIN, A. (2019). Harmonização orofacial e suas implicações na odontologia. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, 27(2), 116-122.

GIACOMELLI, A., PEZZATI, L., CONTI, F., BERNACCHIA, D., SIANO, M., ORENI, L., & RIDOLFO, A. L. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. **Clinical Infectious Diseases**, 71(15), 889-890.

GONZALEZ-LATAPI, P., SIVAGANESAN, A., & MAHAJAN, A. (2021). Diminished response to botulinum toxin in a patient with cervical dystonia following COVID-19 infection. *Neurology: Clinical Practice*, 11(2), e259-e260.

HADJIVASSILIOU, M., AL-CHALABI, A., & JAYNE, D. (2020). Neuromuscular disease and COVID-19. **Journal of Clinical Immunology**, 40(7), 974-976.

HODGSON, S. H., MANSATTA, K., MALLET, G., HARRIS, V., EMARY, K. R. W., & POLLARD, A. J. (2021). What defines an efficacious Covid-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. **Lancet Infectious Diseases**, 21(2), e26-e35.

HOFFMANN, M., KLEINE-WEBER, H., SCHROEDER, S., KRÜGER, N., HERRLER, T., ERICHSEN, S., ... & PÖHLMANN, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Nature**, 581(7807), 271-275.

HUANG, W., LIU, Z., LIANG, Y., LI, Y., HUANG, X., LIANG, Z., & LI, H. (2021). Toxina botulínica A reduz a expressão de ACE2 e ECA2 em células epiteliais pulmonares humanas: uma nova estratégia para prevenir a infecção por SARS-CoV-2?. **Medicina**, 57(4), 352.

JANKOVIC, J. Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 88, n. 8, p. 699-706, 2017.

Kang, S., Yang, M., Hong, Z., Zhang, L., Huang, Z., Chen, X., & Peng, C. (2021). SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. **Cellular & Molecular Immunology**, 18(4), 994-1002

Kim, H. J., & Kim, S. M. (2019). The interleukin-6 signaling pathway and its role in tissue damage and regeneration following spinal cord injury. **Neural Regeneration Research**, 14(1), 23–33.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v. 592, n. 7855, p. 4-5, 2021.

JANKOVIC, J. Botulinum toxin therapy for dystonia. **Neurotherapeutics**, v. 1, n. 1, p. 22-26, 2004.

LI, X.; MA, X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 198, 2020.

LIU, W. et al. Identification of common and distinct immunodominant epitopes among SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV: implications for the design of COVID-19 vaccines. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 2220, 2021.

LIU, Y. et al. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 55-57, 2021.

MACEDO, L. **Por que as pessoas buscam por procedimentos estéticos?** 2020. Disponível em: <<https://lucianamacedo.com.br/porque-as-pessoas-buscamprocedimentos-esteticos/>>. Acesso em: 15 nov. 2022.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603-2615, 2020.

SDB – sociedade brasileira de dermatologia. SDB esclarece sobre vacinação para Covid-19 em pessoas com procedimentos estéticos. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/sbd-esclarece-sobre-vacinacao-para-covid-19-em-pessoas-com-procedimentos-esteticos/>>. Acesso em: 16 nov. 2022.

SIMONSON, W. COVID-19 vaccine update: what clinicians need to know. **Mayo Clin Proc**, v. 96, n. 2, p. 367-372, 2021.

SLOOP, R. D.; SMITH, L. A. Botulinum toxin: An evolving therapeutic agent. **American Family Physician**, v. 69, n. 4, p. 833-838, 2004.

VASILEIOU, E.; SIMPSON, C. R.; SHI, T.; KERR, S. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. **Lancet**, [S.l.], v. 397, n. 10285, p. 1646-1657, mar. 2021.

WANG, Z.; ZHOU, Q.; LIU, Y.; LIU, J. Neurological manifestations and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Neuroimmunology**, [S.l.], v. 356, p. 577639, 2021.

WHO World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3>. Acesso em: 15 nov. 2022.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ... & TAN, W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

ZIMBLER, M. S.; DAHIYA, R. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. **Aesthetic surgery journal**, [S.l.], v. 24, n. 5, p. 458-464, 2004.