



Análise da relação do SARS-CoV-2 com a toxina botulínica em procedimentos odontológicos

Analysis of the relationship between SARS-CoV-2 and botulinum toxin in dental procedures

Alannah R. Kohl¹, Bruna N. C. M. Silva¹, Sara T. Menezes², Érica G. Mario^{1*}.

¹ Faculdade Sete Lagoas, Rua Itália Pontelo, 86, 35700-170, Sete Lagoas, MG, Brasil.

² Centro Universitário Atenas, Av. Prefeito Alberto Moura, 6000, 35701-383, Sete Lagoas, MG, Brasil.

*Correspondência

Érica G. Mario
Faculdade Sete Lagoas
Rua Itália Pontelo, 86, 35700-170, MG, Brasil
+55 (31) 99235-0134
ericagm77@gmail.com

Financiamento

Não há.

Resumo

A pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2 mobilizou todo o mundo na busca de conhecimentos científicos com o intuito de entender quais os mecanismos que o vírus utiliza para manifestação da doença nos seres humanos, proporcionando estratégias de prevenção e tratamento da mesma, assim como compreender as sequelas pós-infecção. Em alguns pacientes, que foram infectados pelo SARS-CoV-2, foi observado uma menor eficácia na atividade da toxina botulínica. O objetivo deste estudo é averiguar uma possível interação entre a infecção por SARS-CoV-2 com o mecanismo de ação da toxina botulínica em procedimentos na área da saúde. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com busca de artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e nas bibliotecas SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, PUBMED e Google Acadêmico, com os seguintes descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Sa.de (Decs), na língua inglesa: *botulinum toxins*, ou SARS-COV-2, ou *acetylcholine* ou *motor endplate*. Dos artigos selecionados, não houve restrições quanto ao idioma e data. Foi realizada a leitura de 40 artigos científicos relatando o mecanismo de ação do vírus SARS-CoV-2, relação da COVID-19 com o SNC, funcionamento da junção neuromuscular e mecanismo de ação da toxina botulínica. Diversos estudos informam que, a presença do SARS-CoV-2 no organismo humano pode provocar uma tempestade de citocinas, desregulando a homeostase celular. Além disso, a capacidade neuroinvasiva deste patógeno nas células neuronais pode alterar a morfologia de proteínas ancoradas na membrana axional do neurônio. Conclui-se que há uma relação entre a ineficiência da toxina botulínica no organismo em pacientes acometidos pelo vírus SARS-CoV-2 devido a neuroinflamação, que desencadeia a tempestade de citocinas causadas pelo vírus.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Botulinum toxins. Acetylcholine. Motor Endplate.

Abstract

The pandemic outbreak caused by SARS-CoV-2 mobilized the whole world seeking for scientific knowledge in order to give a better understanding to the mechanisms utilized by the virus to manifest the disease in the human

body, providing strategies of prevention and treatment, as well as an understanding of post-infection sequels. It was observed that some SARS-CoV-2 infected patients had presented a low efficacy response regarding the activity of botulinum toxin. The objective of this work is to investigate the possibility of interaction between SARS-CoV-2 infection and botulinum toxin mechanism of action utilized in the health procedures field. A narrative literature review was used as source of articles researches such as Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) and also sources as SciELO - Scientific Electronic Library Online, PUBMED and Google Academic. The descriptors used were standardized by Descritores em Ciências da Saúde (Decs), in English: botulinum toxin, or SARS-CoV-2, or acetylcholine or motor endplate. Regarding selected articles, no idioms and dates were used as restrictions. 40 scientific articles were read regarding virus SARS-CoV-2 mechanism of action, relation between COVID-19 and Central Nervous System, behavior of neuromuscular junction and botulinum toxin mechanism. Many studies presented that, in the presence of SARS-CoV-2 virus, the human organism may respond by releasing an enormous amount of cytokines unbalancing cellular homeostasis. In addition, the neuroinvasive capacity of this pathogen in neuronal cells can alter the morphology of proteins anchored in the axonal membrane of the neuron. It was concluded a relation between botulinum toxin inefficiency in patients organisms affected by SARS-CoV-2 virus due to a neuroinflammation triggering a strong response of cytokines caused by the virus.

Key words: SARS-CoV-2. Botulinum toxins. Acetylcholine. Motor Endplate.

1 INTRODUÇÃO

O Conselho Federal de Odontologia (CFO) reconhece, desde 2019, a Harmonização Orofacial como uma especialidade odontológica, permitindo aos Cirurgiões-Dentistas (CD) a realização de um conjunto de procedimentos que visam o equilíbrio estético e funcional da face, sendo um deles o uso da Toxina Botulínica (TB) (CFO, 2019). Assim, o conhecimento sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da TB e os seus diferentes sorotipos se faz necessária para compreender seu mecanismo de ação e, também, as suas possíveis complicações e contraindicações. A TB atua na Junção Neuromuscular (JNM) impedindo que aconteça a liberação, pelo nervo motor somático, da molécula neurotransmissora Acetilcolina (ACh), responsável pela passagem do impulso nervoso para as células musculares esqueléticas (WANDERLEY; PERSAUD, 2021), promovendo, assim, uma paralisia muscular. Dependendo do sorotipo, a TB irá promover uma proteólise dos receptores da proteína de ligação do fator sensível à N-etilmaleimida solúvel, conhecido como complexo SNARE, responsável pela fusão das vesículas sinápticas com a membrana celular das terminações nervosas, impedindo a exocitose do neurotransmissor na fenda sináptica (BERNE; LEVY; KOEPPEN, 2008, p. 81-104). A diminuição da ACh na fenda sináptica impossibilita a despolarização dos miócitos, necessária para desencadear a contração

muscular. A paralisia muscular perdura por até, aproximadamente, 6 meses, após a aplicação local da TB. Com o tempo há um restabelecimento gradual da transmissão neuromuscular e um retorno da função fisiológica da musculatura esquelética, ou seja, a contração muscular ocorre normalmente (MARCIANO, et al., 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou, em dezembro de 2019, alerta epidemiológico ao constatar um surto de pneumonia viral com agente causal desconhecido em Wuhan, na China. Em janeiro de 2020, o agente causador da doença foi identificado como o novo coronavírus, sendo denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC-China) (SHEREEN et al., 2020).

Os coronavírus (CoV) são da família *Coronaviridae*, vírus de Ácido Ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido positivo envelopados (HARRISON; LIN; WANG; 2020) que causam infecções respiratórias em animais e seres humanos. Já foram identificados, até agora, seis espécies de CoV que podem provocar doenças em seres humanos: Coronavírus Humano 229E (HCoV-229E), Coronavírus Humano NL63 (HCoV-NL63), Coronavírus Humano OC43 (HCoV-OC43), Coronavírus Humanos HKU1 (HCoV-HKU1), Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave

(SARS-CoV) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O SARS-CoV foi identificado em 2002/2003, entretanto, em 2019, uma infecção viral altamente transmissível e patogênica se espalhou por todo o mundo, promovendo uma pandemia conhecida por COVID-19, causada por uma nova espécie de CoV identificada como SARS-CoV-2 (BEHERA; MISHRA; THATOI; 2021).

A principal manifestação causada pelo vírus SARS-CoV-2 é a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SRAG-2), que é caracterizada por febre, dor de cabeça, dores musculares, tosse seca e uma grande dificuldade em respirar, podendo evoluir à óbito (MCINTOSH; HIRSCH; BLOOM; 2020). Segundo Accorsi (2020), além dos sintomas supracitados, a infecção por SARS-CoV-2 promove uma neuroinflamação, ocasionada pelo aumento exorbitante de citocinas pró-inflamatórias, conhecido como tempestade de citocinas, podendo levar a graves consequências ao Sistema Nervoso Central (SNC) e no Sistema Nervoso Periférico (SNP), como mudanças no metabolismo de neurotransmissores.

De acordo com estudos clínicos realizados, foi observado que pacientes acometidos pelo vírus SARS-CoV-2 sofreram alterações na efetividade da TB (LOPES & RODRIGUES, 2022). Portanto, torna-se importante investigar e compreender os mecanismos de interação entre a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o mecanismo de ação da TB na JNM.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, utilizando as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Scientific Electronic Library Online (SciELO), PUBMED e Google Acadêmico. A pesquisa foi realizada no período de fevereiro a agosto de 2022. A plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foi consultada e foram selecionadas as seguintes palavras-chaves na língua inglesa: “botulinum toxin”, ou “SARS-CoV-2”, ou “acetylcholine” ou “motor endplate”. Foi realizada a leitura de todos os resumos dos artigos, sendo eles incluídos ou excluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, respectivamente. Os critérios de inclusão de dados foram definidos previamente para a pesquisa, sendo eles: revisões sistemáticas, relatos de caso e estudos transversais. Para o presente estudo, os critérios de inclusão foram: artigos selecionados de acordo com o resultado de pesquisas avançadas, avaliação entre a relação da toxina botulínica e SARS-CoV-2 correlacionando com a placa motora. Neste estudo, não houve restrições e de acordo com os critérios de inclusão previamente determinados, foi realizada a

leitura integral de todos os artigos. Na sequência, foram coletados todos os dados como: autores, data de publicação, metodologia científica, resultados adquiridos pelas pesquisas dos autores.

3 REVISÃO

Já é comprovado que alguns vírus respiratórios penetram no SNC através do mecanismo denominado “neuroinvasivo”, onde o vírus, por ter um tropismo ao SNC, consegue afetar as células da Glia e os neurônios. Devido ao potencial “neuroinvasivo” de alguns CoV, como SARS e MERS, em animais e seres humanos, e aos registros de sinais e sintomas neurológicos em pacientes infectados por SARS-CoV-2, supõe-se que o COVID-19 pode provocar manifestações neurológicas, embora os mecanismos neuropatogênicos ainda não estejam completamente esclarecidos (PENNISI et al. 2020).

Segundo Aghagoli et al. (2021), receptores de ECA-2 foram encontrados em oligodendrócitos, um tipo de célula da Glia responsável pela formação da bainha de mielina em várias regiões do cérebro, como córtex motor, hipocampo, sistema olfatório e áreas do tronco cerebral. Portanto, a presença de ECA-2 nessas regiões pode estar relacionada com a invasão do SARS-CoV-2 no SNC.

Accorsi et al. (2020) explica que a homeostase neuronal, no SNC é regulada através de uma importante estrutura denominada Barreira Hemato Encefálica (BHE), que, além de sua função neuroimune, controla a secreção de citocinas, prostaglandinas e ácido nítrico. Por existir um conhecimento da afinidade do SARS-CoV-2 com a ECA-2, e sabendo que o cérebro humano expressa receptores de ECA-2, estudos recentes mostraram que o SNC é um dos sistemas alvo do vírus na hipótese de uma ruptura da BHE (BENEVENUTO, et al., 2020). Além disso, Junior et al. (2022) relata alterações pela COVID-19 no córtex cingulado posterior, que por sua vez tem aferências para o hipocampo, estrutura essa responsável pela consolidação da memória. Essa consolidação da memória, entre outros fatores, está relacionada à transmissão sináptica eficiente, liberação de neurotransmissores e plasticidade sináptica, sendo todos afetados pela neuroinflamação como consequência dessa infecção viral.

Dessa forma, estabeleceu-se a teoria da tempestade de citocinas (Figura 1), sendo ele um fenômeno advindo de uma desregulação da resposta imune inata, ou seja, a primeira linha de defesa que o organismo utiliza para combater o novo CoV. Harrison, Lin & Wang (2020) explicam que após o vírus entrar no organismo é

reconhecido pelos sensores imunológicos e, quando ativados, sinalizam via receptor Toll-like 3 (TRL3) a síntese e secreção de mediadores pró-inflamatórios. Consequentemente, a alta concentração de citocinas e quimiocinas inflamatórias provocam alterações teciduais para o recrutamento de células imunes, como macrófagos e neutrófilos. Assim, esse meio inflamatório induz cada vez mais alterações transcricionais nessas células imunes, levando a danos teciduais, que potencializam ainda mais o recrutamento de mediadores pró-inflamatórios.

Com isso, uma neuroinflamação ocorre devido essa tempestade de citocinas, podendo levar a graves consequências ao SNC, como: mudanças no metabolismo de neurotransmissores (ACCORSI et al., 2020). No estudo publicado por Pérez et al. (2022) relata que diversos sinais e sintomas relatados em pacientes com COVID-19 são atribuídos principalmente a tempestade de citocinas e, ao investigar os níveis de ACh em pacientes infectados, revelaram um aumento na produção, liberação e sinalização celular da ACh, concluindo que a infecção por SARS-COV-2 aumentou os níveis plasmáticos de ACh, apresentando alta correlação positiva de prostaglandina E2 (PGE2), enquanto a interleucina 10 (IL-10) apresentou correlação negativa, em pacientes com COVID-19 crítico.

Há aproximadamente 20 anos pesquisas são realizadas mostrando que o sistema colinérgico, entre eles, o nervo Vago reduzem a produção de citocinas envolvendo a ligação da ACh a um receptor do tipo nicotínico, expressos pelos macrófagos. Assim, o sistema colinérgico age como uma via anti-inflamatória e se torna um alvo neuroimune em caso de doenças inflamatórias crônicas, com o COVID-19 (COUTIERS et al., 2021).

Vários estudos relataram que o COVID-19 tem uma interação com o sistema colinérgico. (KOPANŠKA et al., 2022), além das fibras colinérgicas presente no Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático, os nervos do sistema nervoso motor somático também secretam acetilcolina nas JNMs, sendo o mediador para contração da musculatura estriada esquelética.

A ACh é o neurotransmissor mais conhecido e estudado no meio científico, pois ele possui uma ampla variedade de funções fisiológicas, principalmente como um mensageiro químico permitindo a comunicação entre os neurônios e com outras células especializadas, como células do tecido muscular, chamadas miócitos. Sua estrutura química é um éster de ácido acético e colina, derivando o seu nome “acetilcolina”. Há dois tipos de Receptores de Acetilcolina (RACH), também chamados de receptores colinérgicos: receptores

colinérgicos muscarínicos e receptores colinérgicos nicotínicos. O receptor nicotínico é um receptor ionotrópico, isto é, atuam nas sinapses neuromusculares e neuronais por meio de ação direta em canais iônicos, e são compostos por cinco subunidades polipeptídicas, sendo elas β , δ e γ e duas ou mais subunidades α . Além disso, existe dois subtipos de receptores nicotínicos: o receptor nicotínico tipo muscular (N1) presente nas membranas celulares dos miócitos na JNM e o receptor nicotínico tipo neuronal (N2), encontrado nos sistemas nervosos periférico e central. Quando duas moléculas de ACh se ligam ao receptor nicotínico, a estrutura pentamérica muda sua conformação interna, criando um poro transmembranar, favorecendo a passagem de íons de sódio, que dará origem à despolarização celular pós-sináptica (SAM; BODONI, 2022).

O influxo de íons sódio na fibra muscular promovido pela ação da ACh provoca a variação do potencial elétrico, promovendo o potencial de ação na membrana da fibra muscular (BERNE; LEVY; KOEPPEN, 2008, p. 81-104). Assim, Guyton & Hall (2011) define o chamado acoplamento excitação-contração (Figura 2). A propagação do potencial de ação ao longo do sarcolema alcança os túbulos transversos (túbulos T), que penetram na fibra muscular. A chegada do potencial de ação aos túbulos T culmina no aumento intracelular de cálcio, íon necessário para a contração muscular.

Após a propagação do potencial de ação na membrana sarcoplasmática no interior da fibra muscular, ocorre a hidrólise de ACh em acetato e colina pela Enzima Acetilcolinesterase (AChE), presente na fenda sináptica, onde esses radicais são recaptados na terminação nervosa e serão reutilizados na síntese de novas moléculas de ACh, armazenadas nas vesículas sinápticas (LISBOA; MARIA, 1989).

A TB é uma neurotoxina produzida pela esporulação de uma bactéria grampositiva e anaeróbica denominada *Clostridium botulinum*, descoberta em 1985 com o surto de botulismo (GOUVEIA; FERREIRA; SOBRINHO, 2020). Essa neurotoxina, por sua eficácia, tolerabilidade e natureza minimamente invasiva, vem sendo muito utilizada para procedimentos estéticos faciais por aliviar marcas causadas por contrações repetidas dos músculos da face. (WANDERLEY; PERSAUD, 2021). A TB foi primeiramente utilizada em 1987, quando o professor belgo Emile van Ermengem investigou uma intoxicação alimentar causada pelo consumo de presunto macerado, onde os pacientes tiveram sintomas visuais, gastrointestinais, fraqueza facial e paralisia, característicos do botulismo. A partir de então, muitos estudos foram realizados e identificaram sete sorotipos de TB (A, B, C, D, E, F e G), sendo a toxina botulínica do tipo A (TBA) (WANDERLEY; PERSAUD, 2021; GOUVEIA; FERREIRA; SOBRINHO, 2020) e toxina

botulínica do tipo B (TBB) (SPOSITO, 2004) as mais utilizadas em procedimentos médicos-odontológicos, onde a TBA possui mais evidências na área estética (WANDERLEY; PERSAUD, 2021). Em 1978, o oftalmologista norte americano Dr. Allen Scott realizou testes clínicos usando a TBA para tratamento de blefaroespasmos (condição que provoca movimentos involuntários das pálpebras), dando partida para o uso desta neurotoxina para rejuvenescimento facial geral e tratamento de distúrbios neuromusculares, glandulares, contração muscular e várias síndromes de dor (WANDERLEY; PERSAUD, 2021). Sendo assim, vale ressaltar que o uso de TB não é restrito à área estética. Pirazzini et al. (2017) afirma que as possibilidades terapêuticas da TB são inúmeras e cita diversas patologias que usam a neurotoxina como forma de tratamento (**Tabela 1**).

O mecanismo de ação da TB (Figura 3) consiste em provocar paralisia neuromuscular (GOUVEIA; FERREIRA; SOBRINHO, 2020) por meio de desnervação química transitória de músculos esqueléticos por bloqueio da liberação de ACh nas JNM das placas motoras (MARCIANO, et al., 2014). Dependendo do sorotipo, a TB irá degradar uma proteína diferente do complexo SNARE presente nas terminações nervosas, impedindo, assim, a exocitose de ACh na fenda sináptica (BERNE; LEVY; KOEPPEN, 2008, p. 81-104).

A diminuição da ACh na fenda sináptica impossibilita a despolarização da membrana da célula muscular, necessária para desencadear a contração muscular. A paralisia muscular perdura por, aproximadamente, 6 meses, após a aplicação local de TB. Com o tempo há um restabelecimento gradual da transmissão neuromuscular e um retorno da função muscular fisiológica (MARCIANO, et al., 2014).

Está cada vez mais frequente a busca pela juventude e pela beleza, e os profissionais na área de rejuvenescimento facial devem estar cientes dos avanços de procedimentos e produtos para proporcionar aos seus pacientes um plano de tratamento mais eficaz (WANDERLEY; PERSAUD, 2021, 2021). Desde 2019, o Conselho Federal de Odontologia (CFO) reconhece a Harmonização Orofacial como uma especialidade que permite aos CD a realização de procedimentos que visam o equilíbrio estético e funcional da face, sendo um deles o uso da TB (CFO, 2019).

É necessário que o profissional tenha o conhecimento prático da farmacologia da TB e os diferentes sorotipos para saber as possíveis complicações e as contraindicações. Para que aconteça a ação terapêutica da molécula, é necessário aguardar seu tempo de ação, sendo ele cerca de 24 a 48 horas após

aplicação da TB. Esse tempo é necessário para que o armazenamento do neurotransmissor de ACh se esgote na placa motora pré-sináptica. A ligação da molécula é permanente, porém, o seu efeito paralisante vai perdurar apenas por cerca de 2 a 6 meses. Isso ocorre devido ao processo de neurogênese que vai permitir o restabelecimento de novos brotos axonais da via do neurotransmissor, podendo então voltar a ter estímulos nervosos restabelecendo a contração da musculatura (WANDERLEY; PERSAUD, 2021).

Considerado um procedimento estético terapêutico temporário, não cirúrgico e minimamente invasivo, utilizado com microdoses em diversos tratamentos odontológicos, tais como: melhora do sorriso gengival, hipertrofia do músculo masseter, disfunção temporomandibular, tratamento de bruxismo e biquismo e tratamento de sialorreia (salivação excessiva). (GOUVEIA; FERREIRA; SOBRINHO, 2020). Na especialidade de harmonização facial os principais músculos submetidos a aplicação são: músculo frontal, levantador do supercílio, orbicular do olho e da boca, próceros, músculo nasal, levantador do lábio superior e da asa do nariz, levantador do lábio, zigomático menor e maior, levantador do ângulo da boca, bucinador, risório, depressor do ângulo da boca, depressor do lábio inferior e músculo mentoniano.

A aplicação da TBA pode apresentar efeitos adversos leves e passageiros, podendo perdurar cerca de alguns dias após a aplicação, devem ser seguidos os protocolos técnicos recomendados, aplicados apenas por profissionais capacitados. Pode ser que os efeitos adversos ocorram no local ou distante da aplicação, podendo ser eles: hemorragia, fraqueza ou ardor associados a injeção, tanto no local quanto no músculo adjacente, hematomas, dor, parestesia, sensibilidade, inflamação, edema, infecção localizada e eritema (GOUVEIA; FERREIRA; SOBRINHO, 2020).

4 DISCUSSÃO

Benvenuto et al. (2020) afirma que o novo coronavírus se agrupa na sequência do CoV do tipo SARS-CoV de morcego e a mutação das proteínas do vírus, como a S, torna o SARS-CoV-2 com maior capacidade de infectar e maior patogenicidade do que o SARS-CoV, sustentando ainda mais a hipótese de que a cadeia de transmissão começou do morcego e chegou ao ser humano. Shereen et al. (2020) também afirma que o SARS-CoV-2 está mais próximo dos CoVs de morcego do tipo SARS, onde ambos usam o mesmo receptor celular ECA-2 para mecanismo de entrada na célula hospedeira. Assim, o vírus SARS-CoV-2 pode ter as mesmas características já comprovadas do SARS-CoV, como mecanismos neuropatogênicos.

Tabela 1 - Usos terapêuticos da toxina botulínica.

ATUAÇÃO	USOS TERAPÊUTICOS DA NEUROTOXINA BOTULÍNICA
Oftalmologia	Estrabismo, b, c Nistagmo
Neurologia	Blefaroespasma, b, c Distonia cervical, Laríngea, oromandibular, lingual Espasmo hemifacial a, b, c Tremor (essencial, parkinsonismo) Bruxismo Espasticidade (pós-AVE, esclerose múltipla, lesão cerebral ou da medula espinhal) Paralisia cerebral Hiperidrose Sialorreia Rigidez glabellar a, b, c
Dor muscular	Distonia Espasticidade Dor miofascial crônica Disfunções temporomandibulares
Dor não muscular	Enxaqueca Dor neuropática Dor trigeminal

Fonte: Adaptado de Pirazzini et al. (2017).

4 DISCUSSÃO

Benvenuto et al. (2020) afirma que o novo coronavírus se agrupa na sequência do CoV do tipo SARS-CoV de morcego e a mutação das proteínas do vírus, como a S, torna o SARS-CoV-2 com maior capacidade de infectar e maior patogenicidade do que o SARS-CoV, sustentando ainda mais a hipótese de que a cadeia de transmissão começou do morcego e chegou ao ser humano. Shereen et al. (2020) também afirma que o SARS-CoV-2 está mais próximo dos CoVs de morcego do tipo SARS, onde ambos usam o mesmo receptor celular ECA-2 para mecanismo de entrada na célula hospedeira. Assim, o vírus SARS-CoV-2 pode ter as mesmas características já comprovadas do SARS-CoV, como mecanismos neuropatogênicos.

Alguns CoVs animais e humanos, como SARS e MERS possuem potencial neuroinvasivo. Pennisi et al. (2020) relata o mecanismo neuroinvasivo dos CoVs, onde esses grupos virais podem induzir infecções agudas ou persistentes em linhagens de células

neurônais, citando que o SARS-CoV consegue alcançar o SNC através do bulbo olfatório e se espalhar transneuronalmente para regiões cerebrais. Aghaholi et al. (2021) também afirma que o SARS-CoV-2 tem uma neurovirulência semelhante ao SARS-CoV e seleciona diversos estudos que relatam manifestações neurológicas, ressaltando o possível neurotropismo do vírus. O comprometimento do SNC pela presença do SARS-CoV-2 é comprovado ainda mais no estudo de Hingorani, Bhadola e Cervantes-Aslanina (2022), que realiza uma revisão geral de diversas complicações neurológicas associadas à doença e explica a presença desses sinais e sintomas através da possível travessia do vírus pela BHE, afetando o SNC. Sendo assim, mesmo os estudos sobre o COVID-19 serem recentes, podemos presumir que o SARS-CoV-2 é um vírus neuroinvasivo por ser semelhante ao SARS-CoV.

Após estudos sobre a patogenicidade do vírus, a tempestade de citocinas provocada pela presença do SARS-CoV-2 no organismo é bastante citada e pode ser a explicação das diversas manifestações nos pacientes

com COVID-19 e com síndrome pós-Covid. Accorsi et al. (2020) relaciona a possível tempestade de citocinas também pelo fato do SARS-CoV-2 ter 79% da identidade genética do SARS-CoV, onde estudos demonstram que há um aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células neuroimunes, provocando danos teciduais e, conseqüentemente, recrutando cada vez mais células imunes e intensificando o efeito da tempestade de citocinas. E esta interfere diretamente na homeostase neuronal, modificando o metabolismo dos neurônios e provocando uma neuroinflamação, intensificando ainda mais a presença de citocinas pró-inflamatórias.

Ao entender como a presença do vírus interfere no funcionamento das células neuronais, e conhecendo o mecanismo de ação da TB, montamos as hipóteses que podem explicar interferências na ação desta droga em pacientes que tiveram contato com o vírus SARS-CoV-2.

A primeira hipótese é devido às alterações no metabolismo dos receptores e neurotransmissores colinérgicos afetados pela presença do SARS-CoV-2 no organismo. Em seu estudo, de Kopanska et al. (2022) relata que a presença do SARS-CoV-2 no organismo interrompe a atividade do sistema colinérgico pelo fato da proteína Spike, proteína viral responsável pela infecção celular, ser capaz de se ligar aos receptores nicotínicos, interferindo na homeostase da ACh. Assim, supomos que a ligação do vírus aos receptores nicotínicos seja de forma antagônica e, dessa forma, a ACh é impedida de exercer sua ligação nesses receptores. Em consequência, o organismo como resposta compensatória aumenta a secreção de ACh. Sendo assim, sabendo que o objetivo da aplicação local de TB é impedir a exocitose de ACh na fenda sináptica, mas pelo fato de o organismo apresentar altas concentrações desse neurotransmissor no organismo, a dose aplicada para obter o efeito desejado, pode não ser suficiente, podendo ser necessário mais aplicações da TB para impedir a contração muscular.

Accorsi et al.(2020), Pérez et al.(2022), Harrison, Lin & Wang(2020) e Junior et al.(2022) descrevem a tempestade de citocinas como um aumento na concentração de citocinas e quimiocinas inflamatórias, desregulando a homeostase celular. E Pérez et al. (2022) relata que a concentração de ACh plasmática é elevada em pacientes afetados por SARS-CoV-2 devido a tempestade de citocinas. Aghaholi et al. (2021) cita que exames após morte de pacientes infectados por SARS-CoV-2 detectaram o vírus nos neurônios, demonstrando que o vírus é capaz de induzir rápida disseminação transneuronal. Portanto, a segunda hipótese se deve pela hipercitocinemia e hiperinflamação no sistema nervoso e também devido o vírus SARS-CoV-2 ter a capacidade

de invadir diretamente a célula neuronal, onde em ambas as situações pode alterar a função dos neurônios motores. Ao alterar o funcionamento da célula neuronal, supomos que pode haver uma alteração pós-transcricional das proteínas do complexo SNARE, necessária para exocitose das vesículas pré-sinápticas, devido a fusão viral com a membrana celular do hospedeiro, modificando a configuração das proteínas ancoradas no local. Assim, a TB terá uma menor afinidade às proteínas SNARE, tendo uma dificuldade em degradá-las, não conseguindo impedir a exocitose de ACh na fenda sináptica. Além disso, a tempestade de citocinas aumenta a produção e liberação de ACh, elevando a concentração deste neurotransmissor no organismo. Da mesma forma, a TB não é capaz de alcançar a sua efetividade de bloqueio de exocitose de ACh, uma vez que o organismo está em excesso deste neurotransmissor.

Desde que o SARS-CoV-2 surgiu como um patógeno humano, pesquisas iniciaram em busca de métodos de diagnóstico e de tratamento da COVID-19, e também como evitar a disseminação do patógeno, porém pouco se sabe sobre as sequelas pós-infecção. Sendo assim, o estudo da interação do SARS-CoV-2 com medicamentos como a TB ainda não foi descrito na literatura, limitando o presente estudo.

Diante dos estudos realizados, é possível concluir que existe uma relação entre a ineficiência da TB no organismo em pacientes acometidos pelo vírus SARS-CoV-2 devido a neuroinflamação que desencadeia a tempestade de citocinas causadas pelo vírus, promovendo alterações nos neurotransmissores, bem como também nas proteínas necessárias para efetividade da droga. E apesar das complicações realmente fatais relacionadas à doença do COVID-19 serem raras para fins estéticos, o uso da TB também envolve intervenções terapêuticas em outras patologias, como nas áreas da odontologia, oftalmologia e neurologia, reforçando a necessidade de mais estudos a fim de comprovar as hipóteses levantadas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

CFO – Conselho Federal de Odontologia. **Resolução CFO-198/2019**. Reconhece a Harmonização Orofacial como especialidade odontológica, e dá outras providências. Brasília, DF: Conselho Federal de Odontologia, 2019. Disponível em:

<https://website.cfo.org.br/resolucao-cfo-198-2019/>. Acesso em: 5 abr. 2022.

WANDERLEY, J. F. S.; PERSAUD, V. F. R. de S.; LIMA, C. M., TOXINA BOTULÍNICA E SUA RELEVÂNCIA NA ESTÉTICA OROFACIAL: revisão de literatura. **RevCathedral**, v. 3, n. 3, p. 69-82, 2021. Disponível em: <http://cathedral.ojs.galoa.com.br/index.php/cathedral/article/view/364>. Acesso em: 15 mar. 2022.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M. Berne & levy physiology. **Elsevier Brasil**, Cap. 6, p. 81-104, 2008.

HALL, J. E. **Guyton y hall**. Elsevier Health Sciences Spain, 2011.

MARCIANO, A. *et al.* Toxina Botulínica e sua aplicação na Odontologia. **Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 4, n. 1, 2014. Disponível em: <http://periodicos.unincor.br/index.php/iniciacaocientifica/article/view/1554>. Acesso em: 15 mar. 2022.

SHEREEN, M. A. *et al.*, COVID -19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **JAdvRes**, v. 24, p. 91-98, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>. Acesso em: 15 mar. 2022.

MCINTOSH, K.; HIRSCH, M. S.; BLOOM, A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **UpToDate Hirsch MS Bloom**, v. 5, n. 1, p. 873, 2020. Disponível em: https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_diseases2019_COVID-19_UpToDate2.pdf. Acesso em: 06 de junho de 2022.

ACCORSI, D. X. *et al.* COVID-19 e o sistema nervoso central. **UlakesJMed**, v. 1, 2020. Disponível em: <http://189.112.117.16/index.php/ulakes/article/view/271>. Acesso em: 15 mar. 2022.

LOPES, D. O.; RODRIGUES, F. A. A. Ligação intracelular entre a toxina botulínica e covid-19. **Ciência Latina Revista Científica Multidisciplinar**, v. 6, n. 1, p. 3412-3418, 2022.

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. **TrendsImmunol**, v. 41, n. 12, p. 1100-1115, 2020. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004.

BEHERA, B. C.; MISHRA, R. R.; THATOI, H.. Recent biotechnological tools for diagnosis of corona virus disease: A review. **BiotechnolProg**, v. 37, n. 1, p. e3078, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902193/>. Acesso em: 06 de junho de 2022.

JACKSON, C. B. *et al.* Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **NatRevMolCellBiol**, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41580-021-00418-x>. Acesso em 06 jun. 2022

UZUNIAN, A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. **JBrasPatolMedLab** v. 56, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/Hj6QN7mmmKC4Q9SNNt7xRh/?format=html&lang=en>. Acesso em 06 de jun. 2022

CABRERA M. A.L., PACHECO R.L., BAGATTINI Â. M., RIERA R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. **IntJClinPract**. 2021 Oct;75(10):e14357. doi: 10.1111/ijcp.14357. Epub 2021 Jun 2. PMID: 33977626; PMCID: PMC8236920.

MEHANDRU S, MERAD M. Pathological sequelae of long-haul COVID. **NatImmunol**. 2022 Feb;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35105985; PMCID: PMC9127978.

SAUD, A. *et al.* COVID-19 and myositis: what we know so far. **CurrRheumatolRep**, v. 23, n. 8, p. 1-16, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-021-01023-9>. Acesso em 06 jun. 2022

HÜBERS, A.; LASCANO, A. M.; LALIVE, P. H. Management of patients with generalised myasthenia gravis and COVID-19: four case reports. **JNeuroNeurosurgPsychiatryRes**, v. 91, n. 10, p. 1124-1125, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323565>. Acesso em 06 jun. 2022.

DESFORGES, M. *et al.* Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulente agents in humans. **AdvExpMedBiol**, v. 807, p. 75-96, 2014. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-1777-0_6. Acesso em: 06 jun. 2022.

PENNISI, M. *et al.* SARS-CoV-2 and the nervous system: from clinical features to molecular mechanisms. **IntJMolSci**, v. 21, n. 15, p. 5475, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21155475>. Acesso em: 06 jun. 2022

AGHAGOLI, G. *et al.* Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. **JNeurocritCare**, v. 34, n. 3, p. 1062-1071, 2021. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/S12028-020-01049-4>. Acesso em: 20 set. 2022

HINGORANI, K. S.; BHADOLA, S.; CERVANTES-ARSLANIAN, A. M. COVID-19 and the Brain. **TrendsCardiovascMed**, v. 32, n.6, p. 323-330, ago. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173822000640>. Acesso em: 20 set. 2022.

BENVENUTO, D *et al.*, The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. **JMedVirol**, v. 92-4, p. 455-459. Abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25688>. Acesso em: 15 mar. 2022.

JUNIOR *et al.*, Conjugated and Synergistic Therapies in the treatment of Covid 19 Dysfunction - Pain, Weakness, Paresthesia, Respiratory Condition, Memory, Olfactory and Taste: Case Series. **JNovPhysiother**, v. 12, n.10, out. 2022.

PÉREZ, M. M. et al. Acetylcholine, Fatty Acids, and Lipid Mediators Are Linked to COVID-19 Severity. **JImmunol**, v. 209, n. 2, p. 250-261, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200079>. Acesso em: 6 jun 2022.

WINEK, K.; SOREQ, H.; MEISEL, A. Regulators of cholinergic signaling in disorders of the central nervous system. **JNeurochem**, v. 158, n. 6, p. 1425-1438, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.15332>. Acesso em: 03 out. 2022.

OMS. Coronavirus (COVID-19). **Google News**. 2022. Disponível em: <https://news.google.com/covid19/map?hl=pt-BR&gl=BR&ceid=BR%3Apt-419>. Acesso em: 21 nov. 2022.
