

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

**ALANNAH RODRIGUES KOHL  
BRUNA NAIARA CORRÊA MENDES DA SILVA**

**ANÁLISE DA RELAÇÃO DO SARS-CoV-2 COM A TOXINA BOTULÍNICA EM  
PROCEDIMENTOS ODONTOLÓGICOS: Uma revisão narrativa da literatura**

Sete Lagoas/MG

2022

**ALANNAH RODRIGUES KOHL  
BRUNA NAIARA CORRÊA MENDES DA SILVA**

**ANÁLISE DA RELAÇÃO DO SARS-CoV-2 COM A TOXINA BOTULÍNICA EM  
PROCEDIMENTOS ODONTOLÓGICOS: Uma revisão narrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para conclusão do curso de graduação em  
Odontologia da Faculdade Sete Lagoas –  
FACSETE.

Orientadora: Profa. Dra. Érica Guilhen  
Mario

Coorientadora: Profa. Dra. Sara Teles de  
Menezes

Sete Lagoas/MG

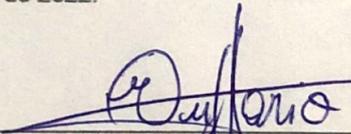
2022

**Alannah Rodrigues Kohl  
Bruna Naiara Corrêa Mendes da Silva**

**Análise da relação do SARS-COV-2 com a toxina botulínica em procedimentos odontológicos:  
Uma revisão narrativa da literatura**

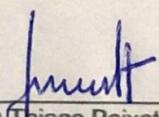
A banca examinadora abaixo-assinada aprova o presente trabalho de conclusão de curso como parte dos requisitos para conclusão do curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE.

Aprovada em 01 de dezembro de 2022.



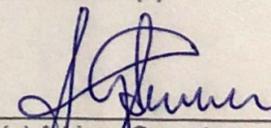
---

Prof. (a) Érica Guilhen Mario  
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE  
Orientador (a)



---

Prof. (a) Thiago Peixoto da Motta  
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE  
Avaliador (a)



---

Prof. (a) Adriana Gonçalves  
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE  
Avaliador (a)

Sete Lagoas, 01 de dezembro de 2022.

*Esta pesquisa é dedicada a Deus, causa primordial de tudo, a nossa orientadora, por seu grande desprendimento e paciência em nos ajudar, ao Dr. Valter De Deus, que nos ajudou na germinação das ideias.*

## RESUMO

**Introdução:** 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. **Objetivo:** Averiguar se há uma possível interação entre a infecção por SARS-CoV-2 com o mecanismo de ação da toxina botulínica em procedimentos na área da saúde. **Método:** 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 Saúde (Decs), na língua inglesa: *botulinum toxins*, ou SARS-COV-2, ou *acetylcholine* ou *motor endplate*. Dos artigos selecionados, não haverá restrições quanto ao idioma e data. **Referencial teórico:** 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. **Discussão:** Diversos estudos informam que, a presença do SARS-CoV-2 no organismo humano pode provocar uma tempestade de citocinas, desregulando a homeostase celular, aumentando a produção e liberação de neurotransmissores, como a acetilcolina. Além disso, a capacidade neuroinvasiva deste patógeno nas células neuronais pode alterar a morfologia de proteínas ancoradas na membrana axonal do neurônio. Ao mesmo tempo, o vírus SARS-CoV-2 vai atuar de forma antagônica com receptores colinérgicos, onde vai desencadear uma resposta compensatória do organismo elevando a concentração de acetilcolina. **Conclusão:** Existe 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

**Introduction:** 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. **Objective:** Verify the possibility of interaction between SARS-CoV-2 infection and botulinum toxin mechanism of action utilized in the health procedures field. **Methods:** 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. **Theoretical Reference:** 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. **Discussion:** 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 such as production and release of neurotransmitters, such as acetylcholine. 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. At the same time, the SARS-CoV-2 virus will act antagonistically with cholinergic receptors, where it will trigger a compensatory response from the body, raising the concentration of acetylcholine. **Conclusion:** 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.

Keywords: SARS-CoV-2. Botulinum toxins. Acetylcholine. Motor Endplate.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Estrutura e maturação do coronavírus .....	13
Figura 2	- Tempestade de citocinas .....	17
Figura 3	- Corte transversal do segmento da medula espinhal evidenciando o neurônio motor anterior no meio da substância cinzenta do corno anterior.....	19
Figura 4	- Liberação de ACh na JNM .....	20
Figura 5	- Acoplamento excitação-contração no músculo esquelético .....	22
Figura 6	- Mecanismo de ação da TB na JNM .....	24
Tabela 1	- Usos terapêuticos da toxina botulínica .....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	-	Acetilcolina
RNA	-	Ácido Ribonucleico
BHE	-	barreira hematoencefálica
BVS	-	Biblioteca Virtual em Saúde
CDC-China	-	Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças
CD	-	Cirurgiões-Dentistas
CFO	-	Conselho Federal de Odontologia
CoV	-	Coronavírus
SARS-CoV-2	-	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
HCoV-229E	-	Coronavírus Humano 229E
HCoV-NL63	-	Coronavírus Humano NL63
HCoV-OC43	-	Coronavírus Humano OC43
HCoV-HKU1	-	Coronavírus Humanos HKU1
SARS-CoV	-	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
COVID-19	-	<i>Coronavirus Disease-19</i>
RACH	-	Receptores de Acetilcolina
Decs	-	Descritores em Ciências da Saúde
E	-	Proteína do envelope
AChE	-	Enzima Acetilcolinesterase
ECA-2	-	Enzima Conversora de Angiotensina 2
NF-κB	-	Fator Nuclear Kappa B
IFN I	-	Interferon do tipo I
FN II	-	Interferon do tipo II
IL-6	-	Interleucina-6
IL-10	-	Interleucina-10
JNM	-	Junção Neuromuscular
LILACS	-	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
M	-	Envoltório proteico
N	-	Proteína do nucleocapsídeo
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PGE2	-	Prostaglandina E2

MIP1	-	Proteína Inflamatória de Macrófagos 1
N1	-	Receptor nicotínico tipo muscular
N2	-	Receptor nicotínico tipo neuronal
TRL3	-	Receptor <i>Toll-like</i> 3
SciELO	-	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SRAG-2	-	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
MERS-CoV	-	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
SNA	-	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	-	Sistema Nervoso Central
SNP	-	Sistema Nervoso Periférico
S	-	<i>Spike</i>
TB	-	Toxina Botulínica
TBA	-	Toxina botulínica do tipo A
TBB	-	Toxina botulínica do tipo B

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
2.1. OBJETIVO GERAL.....	11
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
3.1 BUSCA OU AMOSTRAGEM NA LITERATURA.....	12
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	12
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	12
3.4 ANÁLISE DOS ARTIGOS SELECIONADOS .....	12
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>13</b>
4.1 COVID-19 (CORONAVIRUS DISEASE-19) .....	13
4.2 COVID-19 E SNC.....	15
4.3 O SISTEMA COLINÉRGICO E COVID.....	17
4.4 FISIOLOGIA NEUROMUSCULAR .....	18
4.5 TOXINA BOTULÍNICA.....	22
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>30</b>

## 1. INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Desde 2019, o Conselho Federal de Odontologia (CFO) reconhece 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 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). 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, 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 (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). 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 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 especular e compreender os mecanismos de interação entre a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o mecanismo de ação da TB na JNM.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Buscar evidências científicas que abordem a relação do SARS-CoV-2 com a toxina botulínica em procedimentos odontológicos, investigando as possíveis interações entre o mecanismo de ação da toxina botulínica e as manifestações provocadas pela presença do vírus SARS-CoV-2 no organismo humano.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Contribuir com o conhecimento atual sobre a possível relação entre SARS-CoV-2 e TB;
- Pesquisar em literaturas científicas acerca da relação entre o SARS-CoV-2 e a eficiência e/ou durabilidade da TB;
- Auxiliar na elaboração de hipóteses de pesquisas referentes à relação entre a toxina botulínica e SARS-CoV-2;
- Pesquisar os efeitos neuromusculares do SARS-CoV-2;
- Elucidar sobre as possíveis contribuições que o conhecimento atual sobre essa temática pode trazer para as práticas dos profissionais na área de procedimentos odontológicos;

### 3. 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 Eletronic Library Online* (SciELO), PUBMED e Google Acadêmico. A pesquisa foi realizada no período de fevereiro a agosto de 2022 e foram seguidas as seguintes etapas:

#### 3.1 BUSCA OU AMOSTRAGEM NA LITERATURA

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.

#### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Neste estudo, não houve restrições.

#### 3.4 ANÁLISE DOS ARTIGOS SELECIONADOS

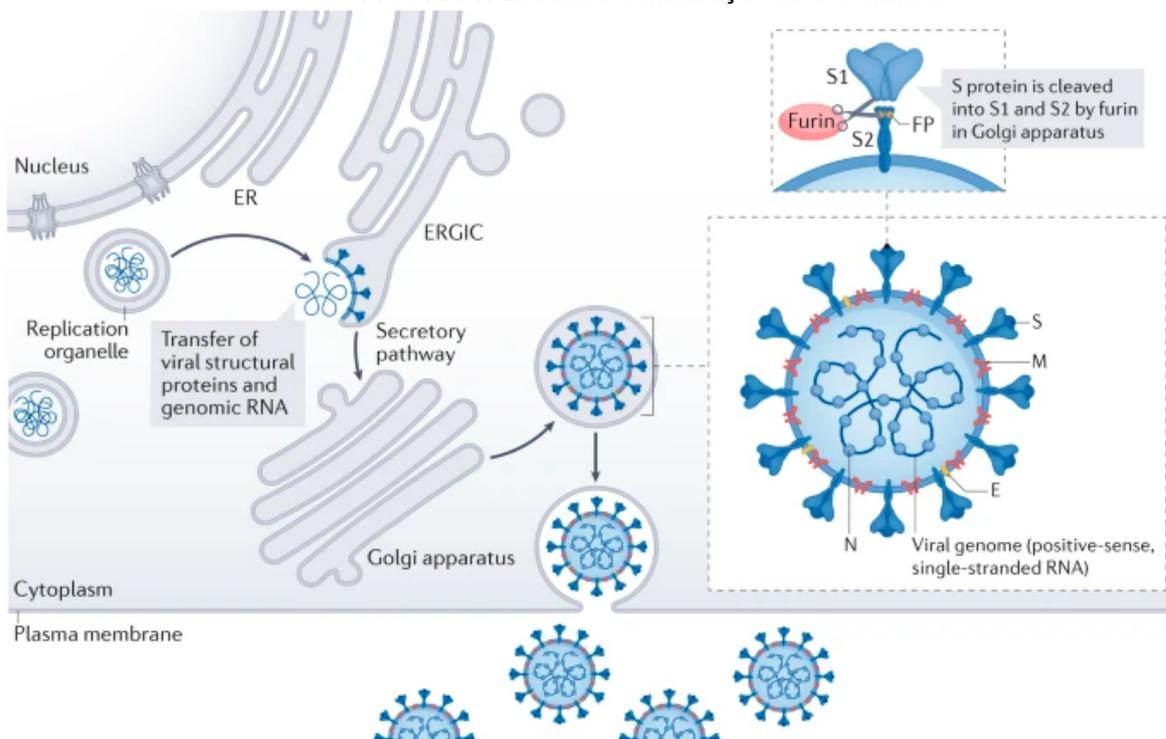
De acordo com os critérios de inclusão previamente determinados, foi realizada a leitura integral de todos os artigos. Na sequência, foram coletados todos os dados como: autores, data de publicação, metodologia científica, resultados adquiridos pelas pesquisas dos autores.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 COVID-19 (Coronavirus Disease-19)

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. Com o número crescente de CoV, foi observado uma grande quantidade desses vírus intimamente relacionados a animais distantes, que podem ser a causa de surtos desastrosos de doenças zoonóticas. 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).

**FIGURA 1:** Estrutura e maturação do coronavírus



Fonte: Jackson (2022)

A estrutura do CoV (Figura 1) é explicada por estudos de Jackson (2022), que relata que o coronavírus é composto por quatro proteínas estruturais, proteína do nucleocapsídeo (N), proteína do envelope (E), envoltório proteico (M) e a proteína *Spike* (S). A proteína do nucleocapsídeo tem alta afinidade pelo RNA viral formando o nucleosídeo, enquanto a proteína do envelope e o envoltório proteico são responsáveis pela morfologia do *vírion*. Na superfície do *vírion*, a presença da glicoproteína S é responsável pela interação e fusão do *vírion* com a célula hospedeira, sendo ela montada como um homodímero e inserida em múltiplas cópias na superfície viral, dando-lhe a aparência de uma coroa.

Como identificado na Figura 1, a proteína S possui duas subunidades associadas não covalentemente, a subunidade S1, que se liga ao receptor de superfície celular chamado Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2), e a subunidade S2, que ancora a proteína S no envelope viral e modula a fusão viral com a membrana celular do hospedeiro após a infecção de uma nova célula (JACKSON, 2022). Sendo assim, a ligação do vírus com a célula-alvo é realizada através da proteína S e a maturação viral é descrita por Uzanian (2020):

A produção das novas proteínas virais ocorre com a participação de ribossomos ligados ao retículo endoplasmático rugoso na presença do complexo de Golgi, onde ocorre a montagem dos *virions* (chamados assim porque ainda não são realmente vírus). Essa proteína entra em contato com o receptor celular proteico, a ECA-2, presente principalmente nas células pulmonares. Com a ligação de ambas as proteínas, o vírus pode invadir a célula. Após a fusão das proteínas – a do vírus e a do receptor ECA-2 –, ocorre a fusão da membrana lipídica do vírus com a membrana plasmática celular, e o vírus ganha o interior da célula. Após a introdução do material genético viral na célula hospedeira, uma vesícula celular é formada (uma espécie de bolsa, chamada endossomo); em seu interior, o vírus é retido e multiplicado. Posteriormente, as moléculas de RNA produzidas dentro dos endossomos são liberadas, e a síntese das proteínas virais acontece.

Além das principais manifestações da SRAG-2 (febre, dor de cabeça, dores musculares, tosse seca e dificuldade em respirar e insuficiência respiratória) (MCINTOSH; HIRSCH; BLOOM; 2020), essa doença apresenta uma multiplicidade de apresentações clínicas que podem perdurar por um tempo indeterminado (CABRERA *et al.*, 2021). A síndrome pós-COVID é a existência de diversos sinais e sintomas com duração além da fase aguda do COVID 19, onde são relatadas manifestações respiratórias (dispneia e tosse persistente), cardíacas (palpitações, síncope, arritmias e sintomas posturais), sistêmicas (fadiga e déficit de concentração) e neurológicas

(cefaléia, alterações no sono, déficit de memória, “nevoeiro cerebral”, ansiedade, depressão, ageusia, síndromes dolorosas e comprometimento do humor) (MEHANDRU & MERAD, 2022; ANAYA *et al.* 2021). Alguns estudos também relatam complicações, como miastenia gravis, uma doença de fraqueza muscular (SAUD *et al.*, 2021; HÜBERS & LASCANO & LALIVE, 2020).

#### 4.2 COVID-19 e SNC

As vias aéreas do trato respiratório possuem células epiteliais importantes para uma primeira linha de defesa contra patógenos. A infecção pode permanecer no local e o sistema imunológico elimina o vírus com mínimas consequências clínicas. Mas, em alguns casos, o vírus pode vencer a resposta imune e provocar graves complicações respiratórias e, até mesmo, induzir a outras patologias ao se espalhar para outros tecidos, como o SNC. (DESFORGES *et al.*, 2014). 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, suponha-se que o COVID-19 pode provocar manifestações neurológicas, embora os mecanismos neuropatogênicos ainda não estejam completamente claros (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. Hingorani; Bhadola & Cervantes-Arslanian (2022) explicam:

A neuroinvasão do vírus SARS-CoV-2 pode ocorrer através de vários mecanismos potenciais, incluindo transferência transsináptica, entrada do nervo olfatório, infecção endotelial vascular e migração de leucócitos através da barreira hematoencefálica (BHE). O epitélio olfatório, outra área de invasão, permite a disseminação através do local cribriforme e no nervo olfatório e, em seguida, no bulbo olfatório dentro do SNC. Células endoteliais, que expressam o receptor ECA2 em todo o corpo, inclusive no cérebro, podem ser infectados com SARS-CoV-2, que pode ser transportado pelos capilares e pelas células gliais dentro do SNC dentro das vesículas. Além disso, usando um mecanismo de cavalo de Tróia, o vírus pode infectar linfócitos T que podem atravessar a BHE e infectar o SNC.

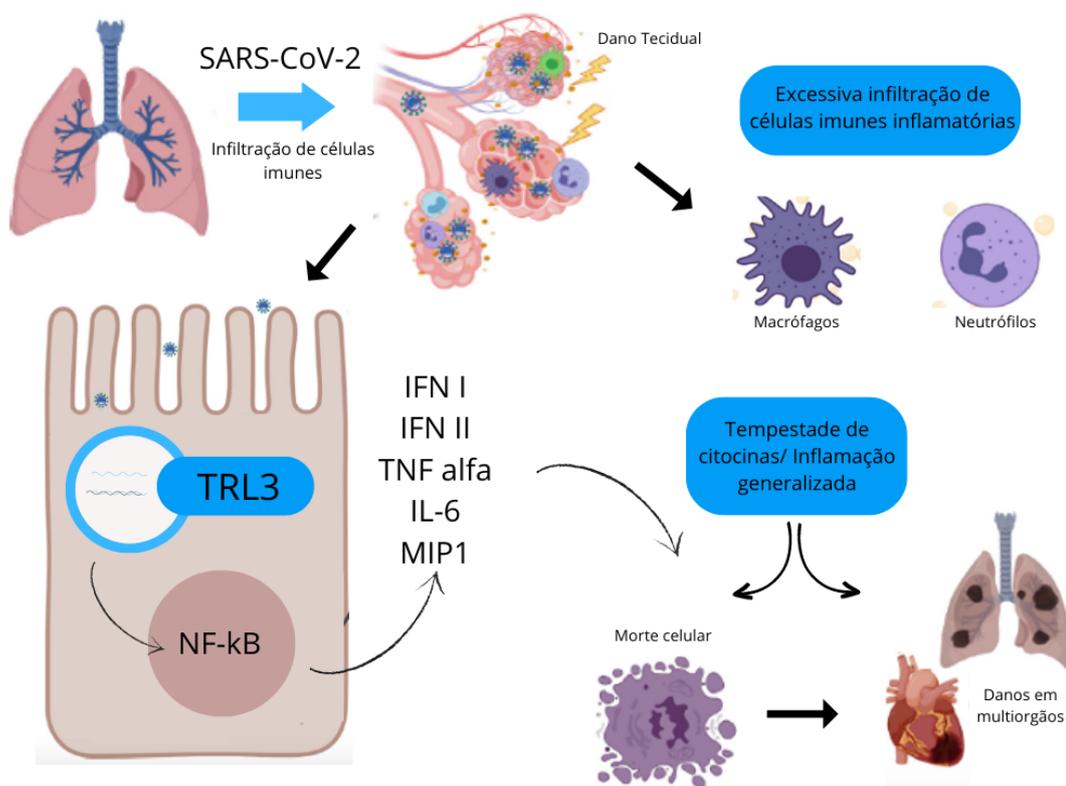
Accorsi *et al.* (2020) explica que o SNC regula a homeostase neuronal através de um importante estrutura denominada BHE, que, além de sua função neuroimune, controla a secreção de citocinas, prostaglandinas e ácido nítrico. Por existir um conhecimento da afinidade do SARS-CoV-2 com a ECA-2, e sabendo 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 2), 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 (Figura 2). Conseqüentemente, 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.

**Figura 2:** Tempestade de citocinas. A partir do momento em que o vírus entra em contato com o epitélio respiratório, ele vai ativar a via receptor TRL3, que irá ativar o Fator Nuclear Kappa B (NF-κB),

promovendo o aumento da transcrição de fatores pró-inflamatórios, como Interferon do tipo I (IFN I), Interferon do tipo II (IFN II), fator de necrose tecidual alfa (TNF alfa), Interleucina-6 (IL-6) e Proteína Inflamatória de Macrófagos 1 (MIP1).



Fonte: Harrison, Lin & Wang, 2020. (Modificado)

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.

#### 4.3 O SISTEMA COLINÉRGICO E COVID

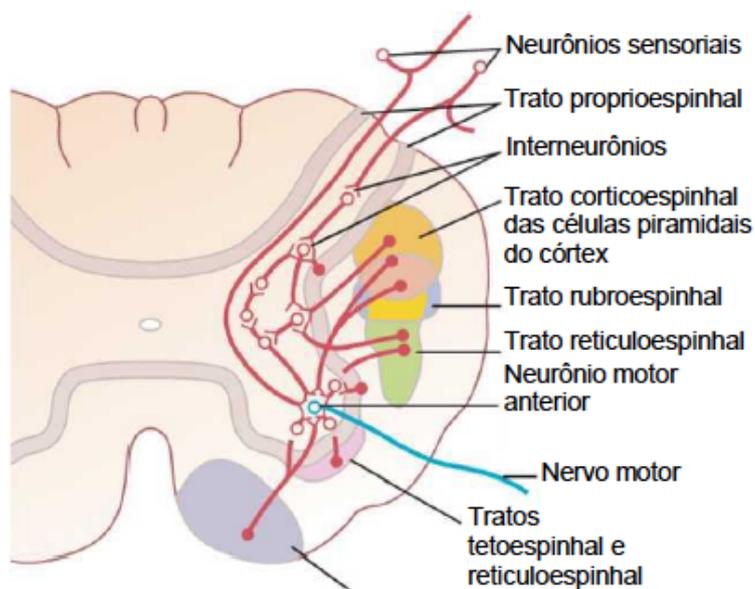
A sinalização colinérgica é amplamente utilizada no nosso organismo, sendo fundamental tanto no SNC quanto no SNP. O sistema colinérgico é composto pelos receptores colinérgicos e seus neurotransmissores, principalmente a ACh, dando o nome ao sistema. No SNC, os neurônios colinérgicos encontram-se em áreas importantes para ativação cortical relacionados à atenção, motivação e memória (WINEK; SOREQ; MEISEL, 2021). No SNP, os neurônios colinérgicos constituem as fibras nervosas pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo (SNA), assim como fibras pós-ganglionares da subdivisão parassimpática desse sistema, tendo relação na modulação da atividade cardíaca, musculatura lisa e regulação do sistema imunológico. Além das fibras colinérgicas presente no SNA, os nervos do sistema nervoso motor somático também secretam acetilcolina nas JNMs, sendo o mediador para contração da musculatura estriada esquelética. Vários estudos relataram que o COVID-19 tem uma interação com o sistema colinérgico. (KOPAŃSKA *et al.*, 2022).

Há aproximadamente 20 anos pesquisas são realizadas mostrando que o sistema colinérgico e o nervo vago parassimpático 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).

#### 4.4 FISILOGIA NEUROMUSCULAR

Guyton & Hall (2011) relatam que o sistema nervoso apresenta três partes principais: o sistema nervoso aferente, o SNC e o sistema nervoso eferente. As informações captadas pelos receptores sensoriais são levadas ao SNC através das fibras aferentes, e, após os componentes do SNC, cérebro e medula espinhal, armazenarem as informações e determinar a reação em resposta às sensações, as fibras eferentes transmitem as informações até os órgãos efetores, que irão efetuar a ação designada. Na medula espinhal originam-se neurônios motores mielinizados, mais especificamente nos cornos anteriores da medula espinhal (Figura 3), que inervam as fibras musculares esqueléticas. Cada nervo motor é composto por vários axônios e cada neurônio estimula algumas fibras musculares, o que é chamado de unidade motora. Assim, o local onde cada terminação nervosa faz uma sinapse com uma fibra muscular é denominada JNM.

**Figura 3:** Corte transversal do segmento da medula espinhal evidenciando o neurônio motor anterior no meio da substância cinzenta do corno anterior.



Fonte: Hall & Guyton, 2011

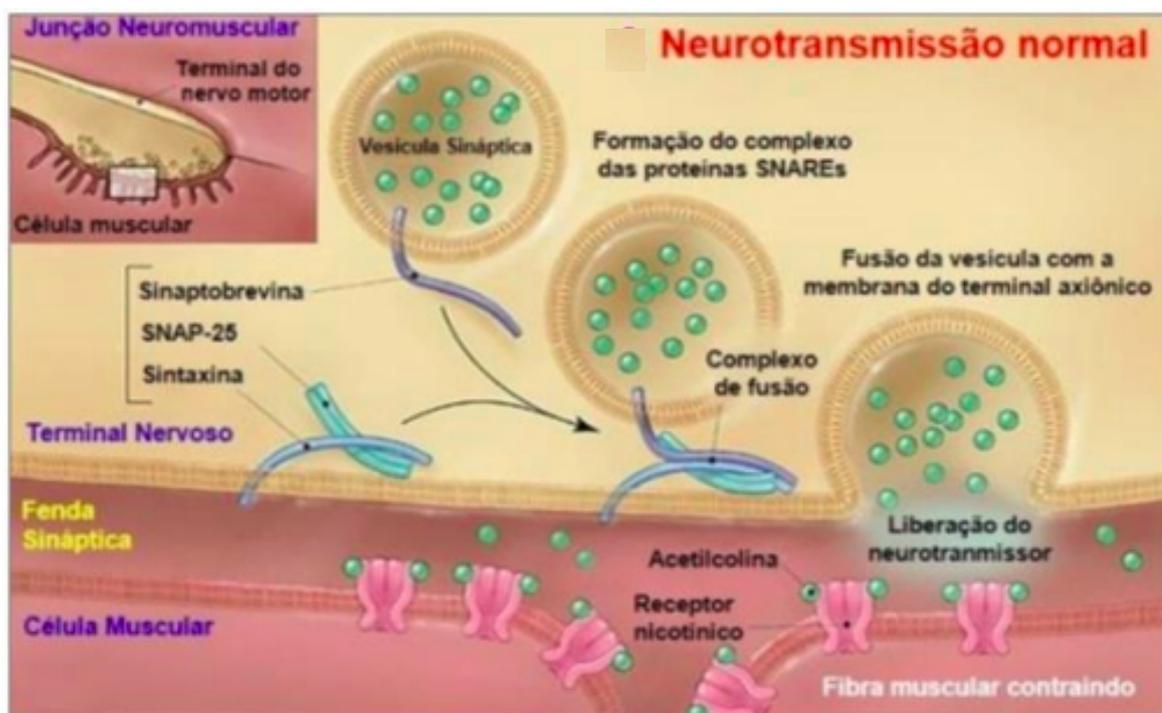
É de extrema importância o conhecimento e a compreensão do funcionamento adequado da JNM, pois uma alteração nesse funcionamento, seja por patologia ou por administração medicamentosa, como os bloqueadores neuromusculares, podem resultar em alterações na contração muscular (HIRSCH, 2007). A JNM promove a ligação entre os nervos alfa motores mielinizados e o músculo esquelético, sendo parte integrante de um sistema de acréscimo biológico extremamente eficaz, convertendo pequenos impulsos nervosos em contrações musculares (ENGEL, 2008).

Os neurônios são células especializadas em receber, processar e transmitir as informações do corpo, e sintetizam substâncias químicas denominadas neurotransmissores, que possuem a função de transmitir informações neuronais para outros neurônios ou outras células do corpo; ou seja, são substâncias químicas que transportam as informações sensoriais e eforas. O neurotransmissor é armazenado, na maioria das sinapses químicas, em vesículas sinápticas, presentes nas terminações nervosas dos neurônios. Em cada vesícula há milhares de moléculas de neurotransmissores que são agrupadas em regiões especializadas na membrana pré-sináptica, conhecidas como zonas ativas, onde existem uma alta quantidade de canais de íons cálcio voltagem dependentes (HYMAN, 2005).

A ativação do nervo alfa motor gera um potencial de ação que se propaga, pelo axônio, até o terminal pré-sináptico, promovendo a abertura de canais de cálcio

voltagem dependentes, o que permite o influxo desse. No terminal pré-sináptico temos um complexo de proteínas importantes na fusão de vesículas contendo neurotransmissores com a membrana do terminal pré-sináptico, chamada de proteínas do complexo SNARE. A presença de grande quantidade de íons cálcio permite uma rápida ligação às proteínas SNAREs (como sinaptobrevina, SNAP-25 e syntaxina), provocando alteração de sua conformação desencadeando a fusão das vesículas sinápticas contendo os neurotransmissores ACh com a membrana do terminal axional, liberando o neurotransmissor na fenda sináptica (BERNE; LEVY; KOEPPEN, 2008, p. 81-104). Esse neurotransmissor difunde-se na fenda sináptica e se liga em seus receptores presentes na membrana das fibras musculares (Figura 4).

**Figura 4:** Liberação de ACh na JNM.



Fonte: LIMA, 2018.

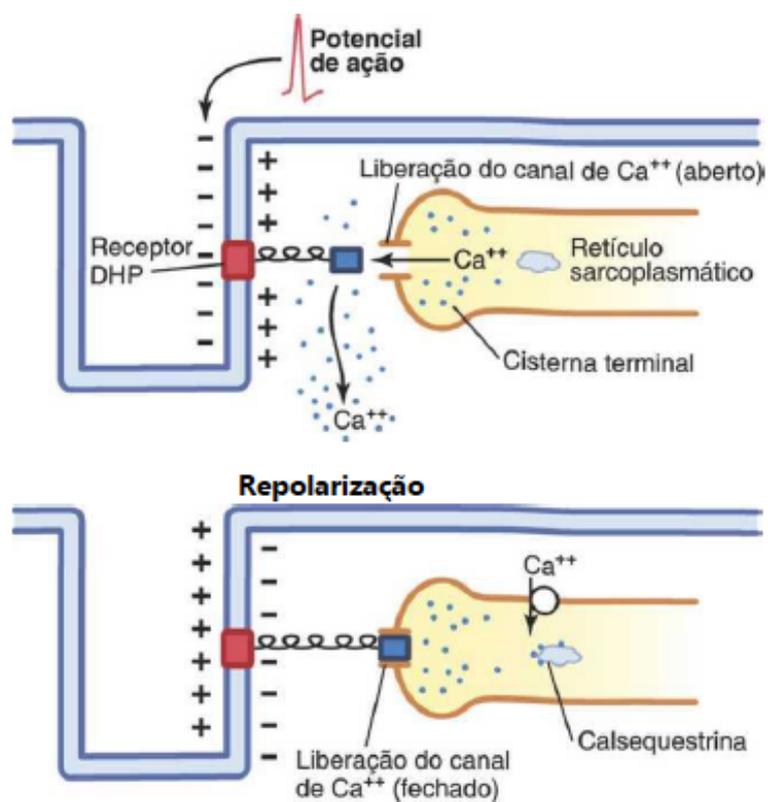
A ACh é o neurotransmissor mais conhecido e estudado no meio científico, pois ele possui uma ampla variedade de funções fisiológicas, principalmente como um mensageiro químico permitindo a comunicação entre os neurônios e com outras células especializadas, como células do tecido muscular, chamadas miócitos. 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  $\beta$ ,  $\delta$  e  $\gamma$  e duas ou mais subunidades  $\alpha$ . 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 (SAM; BODONI, 2022).

O influxo de íons sódio na fibra muscular promovido para 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 4), que ocorre devido a propagação do potencial de ação pelos túbulos transversos (túbulos T), que penetram na fibra muscular:

À medida que o potencial de ação progride pelo túbulo T, a variação da voltagem é detectada pelos *receptores de diidropiridina*, ligados aos *canais de liberação de cálcio*—também chamados *receptores de canal de rianodina*—sarcoplasmático. A ativação dos receptores de diidropiridina desencadeia a abertura dos canais de liberação de cálcio das cisternas e em seus túbulos longitudinais associados. Esses canais permanecem abertos por poucos milissegundos, liberando cálcio para o sarcoplasma que banha as miofibrilas e causando a contração. (GUYTON; HALL; 2011)

**Figura 5:** Acoplamento excitação-contração no músculo esquelético.



Fonte: Guyton & Hall, 2011.

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), onde esses radicais reentram na terminação nervosa e serão reutilizados na síntese de novas moléculas de ACh, armazenadas nas vesículas sinápticas (LISBOA; MARIA, 1989).

#### 4.5 TOXINA BOTULÍNICA

A TB é uma neurotoxina produzida pela esporulação de uma bactéria gram-positiva 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 blefaroespasma (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).

Tabela 1: Usos terapêuticos da toxina botulínica. (Modificado)

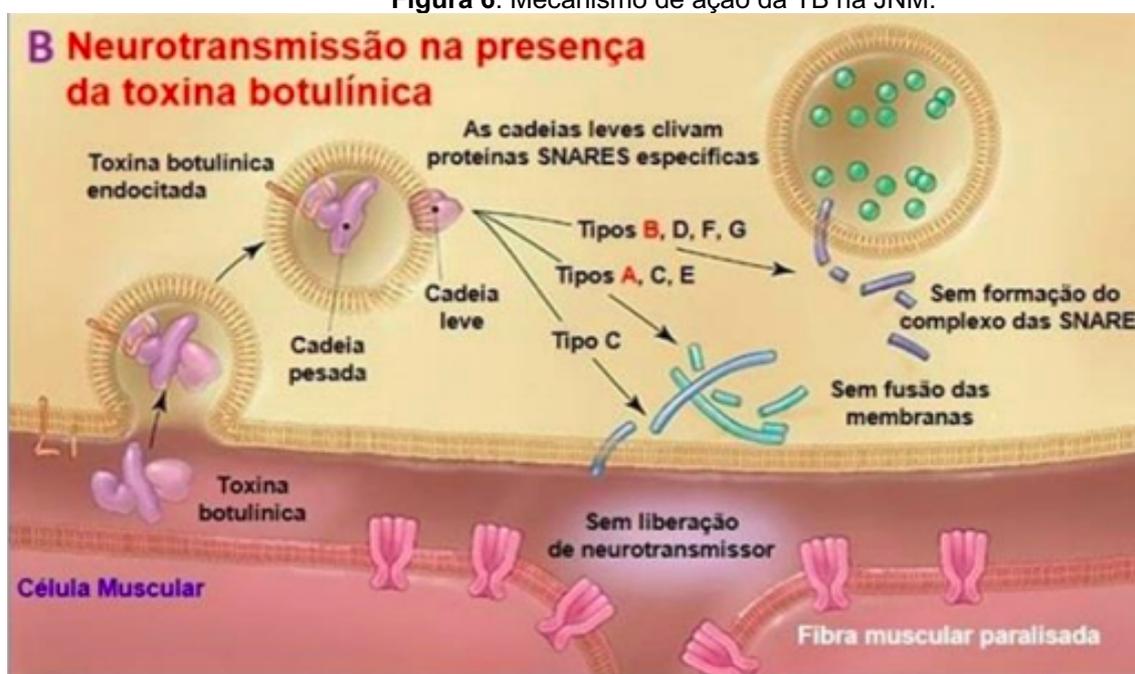
<b>Atuação</b>	<b>Usos terapêuticos da neurotoxina botulínica</b>
<b>Oftalmologia</b>	Estrabismo, b, c Nistagmo
<b>Neurologia</b>	Blefaroespasma, b, c Distonia cervical, Laríngea, oromandibular, lingual Espasmo hemifacial a, b, c Tremor (essencial, parkinsonismo) Bruxismo Espasticidade (pós-AVE, esclerose múltipla, lesão cerebral ou da medula espinhal) Paralisia cerebral Hiperidrose Sialorreia Rigidez glabellar a, b, c
<b>Dor muscular</b>	Distonia

	Espasticidade Dor miofascial crônica Disfunções temporomandibulares
<b>Dor não muscular</b>	Enxaqueca Dor neuropática Dor trigeminal

Fonte: Pirazzini *et al.* (2017)

O mecanismo de ação da TB (Figura 6) 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).

**Figura 6:** Mecanismo de ação da TB na JNM.



Fonte: LIMA, 2018.

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 odontológica permitindo aos CD a realização de um conjunto 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, prócero, 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 da aplicação ou em locais distantes 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).

## 5. DISCUSSÃO

Desde que surgiu como um patógeno humano, o SARS-CoV-2 causou mais de 637,97 milhões de casos confirmados de COVID-19 e mais de 6,62 milhões de mortes em todo o mundo, segundo dados gerados pela OMS (2022), até a data desta redação. A partir de então, iniciaram estudos e pesquisas buscando métodos de diagnóstico e tratamento do COVID-19, visto que, a principal necessidade era evitar a disseminação do patógeno e letalidade, e pouco se sabia 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. Wanderley e Persaud (2021), evidenciou que a maior busca da TB é na medicina estética, porém Pirazzini et.al. (2017) descreveu as inúmeras patologias que utilizam a droga como intervenção terapêutica em diversas especialidades da saúde além da área odontológica, tais como: oftalmologia e neurologia.

Em dezembro de 2019, quando diversos casos de pneumonias de origem desconhecida foram relatados de Wuhan na China, estudos se iniciaram comparando o novo vírus com o SARS-CoV e com o MERS, sendo todos considerados CoVs. Benvenuto *et al.* (2020) analisa a árvore filogenética do SARS-CoV-2 e, após uma análise genômica, afirma que o novo coronavírus se agrupa na sequência do CoV do tipo SARS-CoV de morcego em 2015 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 coronavírus 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, podemos supor que 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 neuronais, 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 e mais voltados para mecanismo de patogenicidade, diagnóstico e tratamento, podemos presumir que o SARS-CoV-2 é um vírus neuroinvasivo por ser semelhante ao SARS-CoV.

Após estudos mais aprofundados 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 em camundongos infectados por esse vírus 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 que toda 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 recentemente contato com o vírus SARS-CoV-2.

A primeira hipótese para explicar uma interferência na ação da TB 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 S 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, sabemos que o objetivo da aplicação local de TB seja impedir a exocitose de ACh na fenda sináptica, mas pelo fato de o organismo apresentar altas concentrações desse neurotransmissor no organismo, a dose normalmente aplicada para se obter o efeito desejado pode não ser suficiente, podendo se fazer 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. Em estudos relatados por Aghaholi *et al.* (2021) cita que exames após morte de pacientes infectados por SARS-CoV-2 detectou o vírus nos neurônios, demonstrando que o vírus é capaz de induzir rápida disseminação transneuronal. Portanto, a segunda hipótese deve-se 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. A alteração pós-transcricional pode provocar uma conformação proteica do complexo SNARE devido a fusão viral com a membrana celular do hospedeiro, modificando a morfologia 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.

## 6. CONCLUSÃO

Uma pesquisa global realizada pela Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética ISAPS, relatou que houve um aumento de 64,9% de aplicação da TB

em 2019. Sendo que, o Brasil é o segundo país de maior procura por aplicação de TB, cerca de 399.905 em 2019, já que os Estados Unidos é o primeiro (WANG, 2021). Com o surgimento do novo coronavírus, surgem também alterações nos procedimentos com a toxina botulínica (LOPES & RODRIGUES, 2022).

Diante dos estudos e pesquisas 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. Sendo assim, se faz necessário mais estudos e pesquisas para maior conhecimento sobre a doença e seus efeitos no organismo e assim comprovar as hipóteses levantadas.

Com isso, é importante ressaltar que, 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. Portanto, todos os profissionais da saúde devem estar bem atualizados e atentos em novas manifestações clínicas que possam surgir durante a aplicação da droga no organismo.

## 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\\_disease2019\\_COVID-19\\_UpToDate2.pdf](https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_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. **TrendsImmuno**, 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. **JBrasPatoIMedLab** v. 56, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/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. **NatImmuno**. 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](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.