



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

A vacinação contra SARS-CoV-2 afeta o efeito imediato da toxina botulínica? Primeiras impressões

Does SARS-CoV-2 vaccination affect the immediate effect of botulinum toxin? First impressions

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2022140138>

RESUMO

Introdução: A infecção por SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente pelo mundo desde sua identificação no final de 2019. Globalmente, até abril de 2021, houve mais de 150 milhões de casos confirmados de Covid-19, incluindo mais de 3 milhões de mortes. Portanto, uma corrida foi prontamente iniciada para produzir uma vacina eficaz contra o novo vírus. A injeção de toxina botulínica continua sendo o principal procedimento cosmético não cirúrgico em todo o mundo, com alto índice de eficácia e satisfação do paciente.

Objetivos: Este estudo tem como objetivo analisar a associação entre a vacina SARS-CoV-2 e a resposta imediata à toxina botulínica.

Materiais e Métodos: Estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico. Os dados foram coletados entre abril e junho de 2021, e revisão de prontuários de 71 pacientes de 27 a 76 anos que foram tratados com injeção de toxina botulínica.

Resultados e Conclusão: Não houve mudanças significativas no desfecho imediato dos pacientes vacinados para Covid-19 e toxina botulínica, mas é de suma importância ressaltar que são necessários acompanhamento e mais estudos para definir se a vacina Covid-19 é capaz de alterar a duração do efeito e a eficiência da toxina botulínica.

Palavras-chave: Covid-19; Toxinas botulínicas tipo A; Vacinação em massa

ABSTRACT

Background: The SARS-CoV-2 infection has spread worldwide rapidly since its identification at the end of 2019. Globally, until April 2021, there have been more than 150 million confirmed cases of Covid-19, including over 3 million deaths. Therefore, a race was promptly started to produce an effective vaccine against the new virus. Botulinum toxin injection remains the leading non-surgical cosmetic procedure worldwide, with a high rate of efficacy and patient satisfaction.

Aims: This study aims to analyze the association between the SARS-CoV-2 vaccine and the immediate botulinum toxin response.

Materials and Methods: This was an observational, retrospective, and multicenter study. Data were collected between April and June 2021, and a medical record review of 71 patients from 27 to 76 years old treated with botulinum toxin injection.

Results and Conclusion: There were no meaningful changes in the immediate outcome of patients vaccinated for Covid-19 and botulinum toxin. However, it is vital to underline that follow-up and further studies are needed to define whether the Covid-19 vaccine can alter the duration of effect and efficiency of the botulinum toxin.

Keywords: Covid-19; Botulinum toxins type A; Vaccination

Artigo Original

Autores:

Bruna Souza Felix Bravo¹
Raquel Melo Carvalho¹
Laís Bezerra de Menezes Penedo¹
Fernanda Lourenço Prestes¹
Samantha Talarico²
Sabrina Talarico²
Sergio Talarico²

¹ Clínica Bravo, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Clínica Talarico Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondence:

Raquel Melo Carvalho
Email: raqueldemlocarvalho@gmail.com / Alternative E-mail: raqueldemlocarvalho@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma

Conflito de interesse: Nenhum

Data de submissão: 23/02/2021

Decisão final: 17/05/2022

Como citar este artigo:

Bravo BSF, Carvalho RM, Penedo LBM, Prestes FL, Talarico S, Talarico S, Talarico S. A vacinação contra SARS-CoV-2 afeta o efeito imediato da toxina botulínica? Primeiras impressões. Surg Cosmet Dermatol. 2022;14:e20220138.



INTRODUÇÃO

A infecção por SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente pelo mundo desde sua identificação no final de 2019.¹ Globalmente, até abril de 2021, houve mais de 150 milhões de casos confirmados de Covid-19, incluindo mais de três milhões de mortes.²

De acordo com as Estatísticas de Cirurgia Plástica, mais de 7,6 milhões de injeções de toxina botulínica tipo A foram realizadas em 2019, apenas nos EUA, incluindo onabotulinumtoxinA (Botox Cosmetic, Allergan, Inc., Irvine, CA), abobotulinumtoxinA (Dysport, Valeant Pharmaceuticals International, Montreal, Canadá) e incobotulinumtoxinA (Xeomin, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Alemanha). Esse número aumentou continuamente ano após ano: de 2018 a 2019, aumentou 4%, enquanto nas últimas duas décadas (2000-2019), quando o procedimento se popularizou, aumentou 878%, segundo a mesma fonte estatística.³

A neurotoxina botulínica (BoNT) é uma proteína neurotóxica produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, utilizada na prática médica.⁴ A agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) aprovou a OnabotulinumtoxinA (Botox®) e a toxina botulínica tipo A (BoNT-A) para melhora temporária das linhas glabulares e outros procedimentos faciais não invasivos em 2002.⁵ A injeção de toxina botulínica continua sendo o principal procedimento cosmético não cirúrgico em todo o mundo, com alto índice de eficácia e satisfação do paciente.⁶

Nesse cenário de pandemia, iniciou-se prontamente uma corrida para produzir uma vacina eficaz contra o novo vírus. Uma vacina candidata contra SARS-CoV-2 pode atuar contra infecção, doença ou transmissão. Um imunizante capaz de reduzir esses elementos poderia contribuir para o controle da doença e prevenir morbidade e mortalidade.⁷ A primeira vacina foi aprovada em dezembro de 2020 e, atualmente, existem muitas opções de vacinas válidas no mundo. Enquanto desenvolvíamos esta pesquisa, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou três imunizantes para uso emergencial no Brasil: CoronaVac (Sinovac), Vaxzevria (AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Além disso, mais opções como as vacinas mRNA-1273 (Moderna) e JNJ-78436735 (Johnson & Johnson – Janssen) estavam disponíveis no exterior.⁸

A pandemia de Covid-19 pode ter mudado as motivações e prioridades dos pacientes para procedimentos estéticos. As principais eram fazer algo positivo, renovar o visual e ganhar confiança. Os pacientes também relataram frustração, ansiedade, estresse e decepção quando não puderam realizar tratamentos estéticos devido à pandemia.⁹

Como especialistas em estética, os autores têm se perguntado em sua prática diária se a vacina SARS-Cov-2 pode alterar a resposta da toxina botulínica. Considerando que a toxina botulínica é um dos principais procedimentos estéticos realizados no mundo, e a vacina anti-Covid-19 deve ser oferecida a todos os indivíduos nos próximos anos, este estudo tem como objetivo analisar a associação entre a vacina SARS-Cov-2 e a resposta imediata à toxina botulínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos um estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico em pacientes consecutivos que foram submetidos à injeção de toxina botulínica (Botox®, Allergan; Dysport®, Galderma; Xeomin®, Merz) para fins estéticos após terem recebido pelo menos a primeira dose de da vacina SARS-Cov-2 de abril a junho de 2021 na Clínica Bravo no Rio de Janeiro e na Clínica Dermatológica Talarico em São Paulo, Brasil. O procedimento do estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinque de 1996 e obteve o termo de consentimento livre e informado (TCLI) de cada participante. Realizamos esta pesquisa seguindo as leis regionais e boas práticas clínicas para estudos em seres humanos. Os autores revisaram as informações básicas, fotografias, resultados da análise de imagens e avaliações subjetivas dos participantes. Foi realizada uma análise estatística simples dos dados.

RESULTADOS

A amostra investigada neste estudo foi composta por n = 71 indivíduos, sendo 9 homens e 62 mulheres. A média de idade da amostra total foi de 48,6 anos [variação: 26 – 85] (Figura 1).

Cinquenta e três pacientes receberam duas doses, enquanto 16 pacientes receberam apenas uma dose. Quarenta e cinco participantes receberam CoronaVac (Sinovac), 21 Vaxzevria (AstraZeneca), 4 Comirnaty (Pfizer) e 1 paciente recebeu mRNA-1273 (Moderna). Os pacientes receberam a primeira dose das vacinas, em média, 1,94 meses antes da injeção da toxina botulínica – variando entre 8 meses a 24 horas. O intervalo médio da segunda dose foi de 0,88 meses antes, com limite máximo de 3 meses antes e 1 mês depois. Vinte e oito pacientes (39,43%) foram tratados com onabotulinumtoxinA (Botox

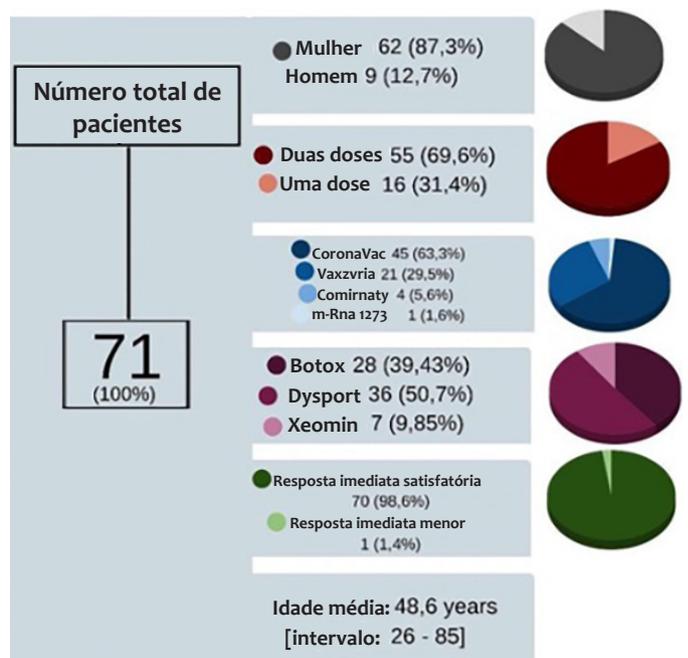


Figura 1: Tabelas e gráficos demonstrando os resultados deste estudo

Cosmetic, Allergan, Inc., Irvine, CA), 36 (50,7%) com abobotulinumtoxinA (Dysport, Valeant Pharmaceuticals International, Montreal, Canadá), e 7 (9,85%) com incobotulinumtoxinA (Xeomin, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Alemanha). O mesmo médico que injetou o BoNT-A avaliou clinicamente todos os pacientes incluídos neste estudo dentro de 14 a 26 dias após o procedimento. Os resultados foram classificados como leves, moderados ou satisfatórios de acordo com a melhora das rugas dinâmicas na área de tratamento. Nem os médicos nem os pacientes observaram resultados significativamente inferiores na resposta imediata da injeção de toxina botulínica após serem vacinados contra SARS-Cov-2 em comparação com suas experiências anteriores, classificando seus resultados como satisfatórios. Apenas um de nossos pacientes teve evolução moderada, exigindo maior dose de toxina botulínica para obter uma resposta satisfatória, o que representou apenas 1,4% dos indivíduos estudados. Com base no pequeno tamanho da amostra, os autores reforçam que mais estudos serão necessários para corroborar esses achados.

DISCUSSÃO

A injeção de toxina botulínica é um procedimento estético não invasivo bem estabelecido com função de relaxamento muscular que funciona bloqueando parcialmente os impulsos nervosos em qualquer músculo que tenha sido injetado e reduzindo as contrações excessivas desses músculos.¹⁰

A potente neurotoxina de proteinase de zinco liga-se a receptores extracelulares nos terminais nervosos colinérgicos, clivando uma das três proteínas solúveis do receptor de ligação ao fator sensível a N-etilmaleimida (SNARE). Essa ação causa inibição reversível da liberação de acetilcolina pelas vesículas pré-sinápticas intracelularmente, levando a uma restrição transitória da liberação de neurotransmissores na junção neuromuscular. As proteínas SNARE também desempenham um papel identificado nos neurônios, reconhecidamente por liberar glutamato e substância R. Suas ações liberam bradicinina, prostaglandinas, histamina e serotonina, que são mediadores pró-inflamatórios.¹¹

Como proteínas sintetizadas por organismos vivos (bactérias *Clostridium*), as toxinas botulínicas são produtos biológicos em oposição às drogas sintéticas convencionais.¹²

O vírus SARS-CoV-2 pode levar a uma resposta inflamatória grave por meio da elevação dos níveis de citocinas, incluindo IL-6, IL-10 e TNF- α . Além do dano viral direto, inflamação excessiva e níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, IL-8, TNF- α e IL-1 β , estão associados à gravidade e ao resultado da doença no Covid-19.¹³

A vacina anti-Covid-19 AstraZeneca é uma vacina monovalente composta por um único vetor de adenovírus de chimpanzé (ChAdOx1) recombinante e com deficiência de replicação, que codifica a glicoproteína S do SARS-CoV-2. O imunógeno SARS-CoV-2 S na vacina é expresso na conformação de pré-fusão trimérica. A sequência de codificação não foi modificada para estabilizar a proteína S expressa na conformação pré-fusão. Após a administração, a glicoproteína S do SARS-

-CoV-2 é expressa localmente e estimula anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares, o que pode contribuir para a proteção contra o Covid-19.¹⁴

CoronaVac é uma vacina inativada candidata contra o Covid-19. O SARS-CoV-2 (cepa CN02) foi propagado em células renais de macaco verde africano (células Vero 10-87 da OMS) para preparar a vacina. No final do período de incubação, o vírus foi colhido, inativado com β -propiolactona, concentrado, purificado e finalmente adsorvido em hidróxido de alumínio. O complexo de hidróxido de alumínio foi então diluído em cloreto de sódio, solução salina tamponada com fosfato e água antes de ser esterilizado e filtrado para injeção.¹⁵

A vacina Pfizer-BioNTech Covid-19 (BNT162b2), uma vacina de mRNA modificada por nucleosídeos formulada por nanopartículas lipídicas, codifica a pré-fusão de glicoproteínas spike SARS-CoV-2, o vírus que causa a doença coronavírus 2019 (Covid-19). A vacinação com a vacina Pfizer-BioNTech Covid-19 consiste em duas doses (30 μ g, 0,3 mL cada) administradas por via intramuscular, com três semanas de intervalo.¹⁶

A vacina Moderna Covid-19 (mRNA-1273) (ModernaTX, Inc; Cambridge, Massachusetts), uma vacina de mRNA modificada por nucleosídeos encapsulada em nanopartículas lipídicas, codifica a pré-fusão estabilizada de glicoproteína spike SARS-CoV-2. A vacinação com a vacina Moderna Covid-19 consiste em duas doses (100 μ g, 0,5 mL cada) administradas por via intramuscular, com um mês (quatro semanas) de intervalo.¹⁷

Realizamos uma busca na base de dados PubMed para investigar se há relatos sobre alterações no efeito da toxina botulínica após a vacinação, usando as palavras “botulinum toxin & vaccine”, “botulinum toxin & vaccination” e “onabotulinum toxin & vaccine”. Um artigo relevante foi encontrado, comparando a estrutura proteica das toxinas botulínica e tetânica.

A toxina tetânica e as BoNTs A e B mostram 50% de similaridade de aminoácidos,^{18,19} e os anticorpos antitoxina tetânica se ligam às BoNTs A e B in vitro.^{20,21} Tem sido teorizado que a imunogenicidade prévia das toxinas botulínicas a imunização contra o tétano pode preparar o sistema imunológico de um paciente para a BoNT.²¹ Um estudo pré-clínico realizado em camundongos mostrou que a imunidade ativa anterior contra as toxinas do tétano não aumentou a resposta de anticorpos do hospedeiro contra a BoNT injetada.²¹ No entanto, nenhum estudo clínico foi realizado para examinar se isso é válido para humanos.²² Como pouco se sabe sobre a Covid-19, a relação entre a vacina SARS-Cov-2 e uma possível modificação da resposta imediata à toxina botulínica tem sido questionada.

Como o número de pacientes que procuram o tratamento com BTX continua crescendo à medida que a vacinação acontece em todo o mundo e a maioria da população é vacinada, é fundamental garantir a segurança e eficácia do uso estético da toxina botulínica.

Nosso estudo não observou mudanças significativas no resultado imediato dos pacientes que foram submetidos à injeção de toxina botulínica após serem vacinados contra SARS-Cov-2

com as vacinas CoronaVac e AstraZeneca. Como apenas um de nossos pacientes exigiu uma dose maior de toxina botulínica para obter o resultado prévio satisfatório, representando apenas 1,4% dos pacientes estudados, nossa amostra é pequena e mais estudos serão necessários para elucidar se é relevante.

As duas maiores limitações deste estudo são o número de pacientes e seu seguimento; no entanto, esta é uma fase inicial que pode servir de base para futuros estudos completos.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que analisa a resposta imediata da toxina botulínica em pacientes submetidos à vacinação com SARS-Cov-2. Este estudo é inédito e relevante, pois visa trazer informações sobre pacientes imunizados contra SARS-Cov-2 e tratados com toxina botulínica em um momento em que pouco se sabe sobre essa doença. Os injetores, que são dermatologistas experientes, avaliaram clinicamente todos os nossos pacientes.

REFERENCES:

1. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Aesthetic dermatology procedures in coronavirus days. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):1822-5.
2. World Health Organization [homepage]. Who coronavirus (Covid-19) Dashboard. Available at: <https://Covid19.who.int/>. Accessed on: 2021 April 28.
3. The Aesthetic Society. Top 5 procedures: surgical & nonsurgical. 2019. Available from: <https://www.surgery.org/sites/default/files/Top-5.pdf>.
4. Erro R, Scannapieco S, Russo M, Picillo M, Barone P. Impact of Covid-19 on neurological patients attending a botulinum toxin service. *Neurol Sci*. 2021;42(2):433-5.
5. Park MY, Ahn KY. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. *Arch Craniofac Surg*. 2021;22(1):1-10.
6. Bravo BSF, Carvalho RM, Gallo BF, Bravo LG. A retrospective study supporting the importance of individualizing the dose of botulinum toxin according to the age. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021;14(1):88-92.
7. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious Covid-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):e26-e35.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>.
9. Burleigh A, Beleznyay K, Humphrey S. Aesthetic medicine during Covid-19: patient perspectives and motivations amidst a pandemic. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):711-3.
10. Allergan, Inc. Botox Cosmetic (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex (Package Insert). Irvine, CA: Allergan, Inc; 2019.
11. Padda IS, Tadi P. Botulinum toxin. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
12. Benedetto AV. Botulinum toxins in clinical aesthetic practices. 3th ed. Florida: CRC Press; 2018.
13. Akdogan N. Severe hyperalgesia and pain during botulinum toxin injection avoiding application in a patient 1 week after Covid-19 infection. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):755-6.
14. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Covid-19-vaccine-astrazene-ca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement-en.pdf>
15. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):803-12.
16. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. The advisory committee on immunization practices' interim recommendation for use of Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccine - United States, December 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 18;69(50):1922-4.
17. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. The advisory committee on immunization practices' interim recommendation for use of Moderna Covid-19 Vaccine - United States, December 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69(5152):1653-6.
18. Whelan SM, Elmore MJ, Bodsworth NJ, Brehm JK, Atkinson T, Minton NP. Molecular cloning of the Clostridium botulinum structural gene encoding the type B neurotoxin and determination of its entire nucleotide sequence. *Appl Environ Microbiol*. 1992;58(8):2345-54.
19. Hutson RA, Collins MD, East AK, Thompson DE. Nucleotide sequence of the gene coding for non-proteolytic Clostridium botulinum type B neurotoxin: comparison with other clostridial neurotoxins. *Curr Microbiol*. 1994;28(2):101-10.
20. Halpern JL, Smith LA, Seamon KB, Groover KA, Habig WH. Sequence homology between tetanus and botulinum toxins detected by an anti-peptide antibody. *Infect Immun*. 1989;57(1):18-22.
21. Dolimbek BZ, Jankovic J, Atassi MZ. Cross reaction of tetanus and botulinum neurotoxins A and B and the boosting effect of botulinum neurotoxins A and B on a primary anti-tetanus antibody response. *Immunol Invest*. 2002;31(3-4):247-62.
22. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(2):275-90.

CONCLUSÃO

Não houve mudança significativa no desfecho imediato dos pacientes vacinados para Covid-19 e submetidos ao procedimento de toxina botulínica. Como o número de pacientes que procuram o tratamento com BTX continua crescendo à medida que a vacinação acontece em todo o mundo e a maioria da população é imunizada, é fundamental garantir a segurança e eficácia do uso estético da toxina botulínica.

É fundamental ressaltar que são necessários acompanhamento e mais estudos para definir se a vacina Covid-19 pode alterar a duração do efeito e a eficiência da toxina botulínica. Há necessidade de observar um número maior de casos e um seguimento mais longo, em torno de seis meses. ●

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Bruna Souza Felix Bravo  ORCID 0000-0001-9692-7967

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Raquel Melo Carvalho  ORCID 0000-0002-3991-4569

Elaboração e redação do manuscrito; coleta, análise e dos dados; participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Laís Bezerra de Menezes Penedo  ORCID 0000-0002-8629-7196

Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Fernanda Lourenço Prestes  ORCID 0000-0001-5595-9639

Statistical analysis; preparation and writing of the manuscript; data collection, analysis, and interpretation; critical literature review.

Samantha Talarico  ORCID 0000-0001-9220-6572

Aprovação da versão final do manuscrito; coleta, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Sabrina Talarico  ORCID 0000-0002-7133-4900

Aprovação da versão final do manuscrito; coleta, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Sergio Talarico  ORCID 0000-0002-5606-077X

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito.