

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Chrisney Cibelle da Luz Brito

Relação entre câncer bucal e a COVID-19: uma revisão de literatura

Florianópolis

2022

Chrisney Cibelle da Luz Brito

Relação entre câncer bucal e a COVID-19: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Modolo Siqueira

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da

Brito, Chrisney Cibelle da Luz
Relação entre câncer bucal e a COVID-19 : uma revisão de
literatura / Chrisney Cibelle da Luz Brito ; orientador,
Filipe Modolo Siqueira, 2022.
40 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Câncer bucal. 3. COVID-19. I.
Siqueira, Filipe Modolo. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Odontologia. III. Título.

Chrisney Cibelle da Luz Brito

**RELAÇÃO ENTRE CÂNCER BUCAL E A COVID-19: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para a obtenção do
Título de “Cirurgiã-dentista” e aprovado em sua forma final pelo Curso de
Odontologia.

Florianópolis, 30 de junho de 2022

Prof^a., Dr^a. Gláucia Santos Zimmermann
Coordenadora do Curso

Banca examinadora:

Prof., Dr. Filipe Modolo Siqueira
Orientador
Instituição UFSC

Prof., Dr. Filipe Ivan Daniel
Avaliador
Instituição UFSC

Grasieli de Oliveira Ramos
Avaliadora
Instituição UNOESC

Dedico este trabalho aos meus pais, meus irmãos, meus sobrinhos, meus amigos e à minha afilhada. Gratidão por todo o amor e suporte.

Agradecimentos

Começo por agradecer aos meus pais, **Maria Paula Brito e Eurico Brito**, pelo amor e por todos os valores transmitidos a mim, por sempre investirem na minha educação e incentivarem os meus estudos, não medindo esforços para tal. Esta é a maior herança que os pais podem deixar aos filhos. Graças a eles tive a oportunidade de ter acesso a uma educação de qualidade em diferentes países, que me trouxe experiências que enriqueceram a minha bagagem de conhecimento tanto intelectual como pessoal.

Um enorme obrigado aos meus amigos e conterrâneos **Núria, Danice, Gabby, Hemma e Victor**, com quem tive o prazer de partilhar esses anos de faculdade no Brasil, que comigo dividiram a dor e a angústia de sair do seu país de origem deixando para trás amigos e familiares para seguir os seus objetivos. Mas também foram eles que através das risadas, “rolês”, brigas, viagens, companheirismo, parceria e incentivo, tornaram essa jornada bem mais leve.

Obrigada às minhas “Lorenas” **Ailine, Vanessa, Andrea, Joseana e Eliana**, por aturarem meus surtos com esse trabalho e me proporcionarem momentos de alegria que ajudaram bastante na redução do stress e ansiedade.

Um agradecimento especial ao meu orientador **Filipe Modolo**, pelo incentivo e apoio, pela paciência e pelas palavras de motivação que foram extremamente importantes e me ajudaram a acreditar no meu potencial.

Obrigada aos **funcionários** e aos **professores** que fizeram parte da minha jornada acadêmica e contribuíram para a minha formação.

RESUMO

No final do ano de 2019 surgiu, na cidade de Wuhan, China, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) provocando a doença do coronavírus 2019 (COVID-19), posteriormente decretada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Para efetivar a sua entrada na célula hospedeira, o SARS-CoV-2 necessita do receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e da proteína furina. Estudos anteriores mostram que ECA-2 e furina são expressos nas células epiteliais da cavidade bucal e já foram anteriormente relacionados ao processo de carcinogênese bucal. Esta revisão narrativa teve como objetivo principal investigar a relação entre o câncer bucal e a COVID-19. Por meio da base de dados Pubmed foi realizada a busca de artigos, na língua inglesa, utilizando os descritores: oral cancer, oral squamous cell carcinoma, covid-19, etiology e diagnosis. O estudo foi limitado aos artigos que abordavam assuntos relacionados ao tema de interesse e alguns artigos considerados pertinentes foram selecionados a partir das referências bibliográficas dos artigos escolhidos. Após a leitura e interpretação dos artigos, concluiu-se que pode haver uma relação entre ambas as doenças, porém, esta ligação precisa ser investigada através de mais pesquisas científicas, pois ainda não existem evidências suficientes para a sua confirmação.

Palavras-chave: câncer bucal; carcinoma epidermoide bucal; COVID-19; furina; ECA-2.

ABSTRACT

At the end of 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in the city of Wuhan, China, causing the coronavirus disease 2019 (COVID-19), later declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO). To enter the host cell, SARS-CoV-2 needs the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) receptor and the furin protein. Previous studies show that ACE-2 and furin are expressed in the epithelial cell of the oral cavity and had been previously related to the oral carcinogenesis process. This narrative review aimed to investigate the relationship between oral cancer and COVID-19. A search for articles in English were carried out through the Pubmed database using the descriptors: oral cancer, oral squamous cell carcinoma, covid-19, etiology and diagnosis. The study was limited to articles that addressed issues related to the topic of interest and some articles considered relevant were selected from the bibliographic references of the chosen articles. After the reading and interpretation of the articles it was concluded that it is possible to have a relation between both diseases, however, this relation needs to be investigated through more scientific research since there is still not enough evidence to confirm it.

Key-words: oral cancer; oral squamous cell carcinoma; COVID-19; furin; ACE-2.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ang 1-7: Angiotensina 1-7

Ang II: Angiotensina II

AT1R: Receptor de angiotensina 1

AT2R: Receptor de angiotensina 2

CEB: Carcinoma epidermoide bucal

COVID-19: Doença do coronavírus 2019

E: Envelope

ECA: Enzima conversora de angiotensina

ECA-2: Enzima conversora de angiotensina 2

INCA: Instituto Nacional de Câncer

M: Membrana

MERS: Síndrome respiratória do Oriente Médio

N: Nucleocapsídeo

OMS: Organização Mundial da Saúde

RBD: Domínio de ligação ao receptor

RNA_m: RNA mensageiro

S: Spike

SARS: Síndrome respiratória aguda grave

SARS-CoV: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

SARS-CoV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo

TMPRSS2: Serina protease transmembranar 2

+ssRNA: RNA fita simples de senso positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 MATERIAIS E MÉTODOS	13
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 COVID-19	14
4.1.1 História	14
4.1.2 O vírus SARS-CoV-2	15
4.1.3 Mecanismo de entrada na célula-alvo	16
4.1.4 Transmissão	18
4.1.5 Manifestações clínicas	19
4.2 CÂNCER BUCAL	21
4.2.1 Fatores de risco	22
4.2.2 Diagnóstico	23
4.2.3 Tratamento	24
4.3 RELAÇÃO COVID-19 E CÂNCER BUCAL	24
4.3.1 Expressão de ECA-2 e Furina na cavidade bucal	24
4.3.2 ECA-2 e Câncer bucal	26
4.3.3 Furina e Câncer bucal	28
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
ANEXO 1- ATA DA DEFESA	39

1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus, conhecidos por causar doenças tanto em animais como em seres humanos estiveram envolvidos em grandes surtos de doenças no Oriente Médio e leste da Ásia, provocando, no ano de 2002, a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e mais tarde, em 2012, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (DHAMA *et al.*, 2020; ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020). Em dezembro de 2019 foi identificado um novo coronavírus, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) na cidade de Wuhan, China, responsável pelo desenvolvimento da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), que rapidamente se alastrou por diversos países provocando uma pandemia (DHAMA *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta na sua estrutura uma glicoproteína chamada spike (S) composta por duas subunidades (S1 e S2), que desempenha um papel importante no processo de infecção pelo vírus, permitindo a sua ligação ao receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) localizado na superfície da célula hospedeira (MEHMOOD *et al.*, 2021; ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020). Para que o vírus da COVID-19 consiga infectar efetivamente a célula é necessário que a proteína S seja ativada e clivada por proteases do hospedeiro, entre elas a serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), a furina e a catepsina L (SANTOS, 2020; SINGH *et al.*, 2021).

Alguns estudos demonstram que ECA-2 e a furina são altamente expressos na mucosa oral, principalmente em células epiteliais, o que torna a cavidade bucal um local propenso para a invasão do SARS-CoV-2 (XU *et al.*, 2020; ZHONG *et al.*, 2020).

Além de participarem do processo de infecção do vírus da COVID-19 e de estarem presentes em células da mucosa bucal, ECA-2 e a furina também estão relacionadas a processos do câncer bucal. No estudo desenvolvido por Bassi *et al.* (2001) foi detectada a expressão da furina em linhagens celulares de carcinomas epidermoides de cabeça e pescoço, onde observou-se que a alta expressão desta proteína estava ligada à agressividade do câncer, ou seja, as linhagens celulares que apresentaram um maior nível de expressão de furina eram aquelas que tinham maior capacidade invasiva (BASSI *et al.*, 2001).

ECA-2 faz parte do sistema renina angiotensina (SRA) e atua mediando as ações de outros componentes deste sistema que estão envolvidos na invasão de

carcinoma epidermoide bucal (CEB) e que favorecem os processos de carcinogênese e o desenvolvimento da doença (SARODE *et al.*, 2020).

Frente ao exposto, o objetivo desta revisão é estabelecer, com base na literatura disponível até o momento, uma possível relação entre o câncer bucal e a COVID-19, analisando uma eventual influência do SARS-CoV-2 na progressão e prognóstico do câncer bucal.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão bibliográfica, uma possível relação entre o câncer bucal e a COVID-19.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura abordando os aspectos em comum no desenvolvimento do câncer bucal e da COVID-19;
- Identificar uma possível influência do SARS-CoV-2 na progressão e prognóstico do câncer bucal;
- Identificar através da literatura a suscetibilidade de pacientes com câncer bucal ao vírus da COVID-19.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, do tipo narrativa, onde foi realizado um levantamento bibliográfico tendo como ferramenta a base de dados Pubmed. Com os descritores “oral cancer”, “oral squamous cell carcinoma”, “covid-19”, “diagnosis” e “etiology”, foram pesquisados e selecionados artigos científicos na língua inglesa que abordavam os assuntos mais pertinentes ao tema do estudo. Alguns artigos também foram identificados e selecionados a partir das referências bibliográficas dos artigos escolhidos, que após a sua leitura foram considerados relevantes para o presente estudo.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 COVID-19

4.1.1 História

Ao longo da história, o mundo tem vivenciado várias doenças infecciosas causadas por patógenos virais, que se transformam em grandes epidemias e pandemias, acometendo a vida de milhares e milhões de pessoas e tornando-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade humana. Vários fatores podem estar relacionados com o aparecimento e reaparecimento destas doenças e, apesar da evolução da medicina e pesquisa, novos patógenos surgem representando uma grande ameaça para as populações, sistema financeiro e sistemas de saúde (CHAMS *et al.*, 2020; TIZAOU *et al.*, 2020).

Os coronavírus são exemplos destes patógenos e, apesar de serem vírus de origem zoonótica, alguns tipos são capazes de infectar seres humanos. Inicialmente estes coronavírus estiveram relacionados a infecções leves em pessoas imunocomprometidas, até que dois deles, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV), proveniente da China, e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), causaram, no ano de 2002 e 2012 respectivamente, várias mortes devido a grandes surtos de infecções respiratórias graves (CHAMS *et al.*, 2020; ORTEGA *et al.*, 2020).

No final de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei na China, alguns pacientes recorreram aos serviços de saúde local apresentando queixas e sintomas como tosse, febre, dispneia e fadiga que indicavam um diagnóstico de pneumonia viral, porém a origem permanecia desconhecida (MALIK *et al.*, 2020). Com o aumento repentino desses casos, investigações começaram a ser feitas afim de identificar o agente etiológico e acabaram por descobrir que se tratava de um vírus de RNA pertencente à mesma família de coronavírus que provocaram a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) anteriormente (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020).

Presume-se que o novo coronavírus tenha infectado pessoas através do contato com animais selvagens num “mercado úmido” em Wuhan onde se comercializavam animais vivos e mortos como morcegos, serpentes, aves entre

outros. Apesar do desconhecimento de qual animal foi o hospedeiro intermediário para a transmissão deste vírus aos seres humanos, o morcego é considerado como um reservatório natural para os coronavírus e acredita-se que também seja um potencial reservatório para o novo coronavírus, porém, ainda é desconhecido o processo pelo qual a infecção ocorre em outras espécies e humanos (ORTEGA *et al.*, 2020; ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020; TIZAOUI *et al.*, 2020).

A infecção pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, se disseminou pela China causando a COVID-19. Com o aumento do número de pessoas infectadas, o SARS-CoV-2 se espalhou em pouco tempo para o resto do mundo, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a COVID-19 como uma pandemia no dia 11 de março de 2020 (DHAMA *et al.*, 2020).

4.1.2 O vírus SARS-CoV-2

Os coronavírus são um grande grupo de vírus zoonóticos que se tornaram um dos principais patógenos relacionados ao aparecimento de doenças respiratórias. O SARS-CoV-2 faz parte dos *Betacoronavírus*, um dos 4 gêneros da subfamília *Orthocoronavirinae*, da família *Coronaviridae* e ordem *Nidovirales* (DHAMA *et al.*, 2020).

Assim como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 trata-se de um vírus de RNA fita simples de senso positivo (+ssRNA), envelopado, que apresenta 79% de semelhança do seu genoma com SARS-CoV e 50% com MERS-CoV, também pertencentes ao gênero *Betacoronavírus*. Após o sequenciamento do novo coronavírus realizou-se uma análise comparativa, onde se observou que o genoma do vírus é ainda mais parecido com outros coronavírus derivados de morcegos, entre eles o RaTG13 (com o qual compartilha cerca de 96% de similaridade genômica), o bat-CoVZC45 e o bat-SL-CoVZXC21, indicando a probabilidade de serem os morcegos o hospedeiro reservatório do SARS-CoV-2 (CHAMS *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2021). Além disso, observou-se também a presença de coronavírus em pangolins, um animal cuja carne é considerada uma iguaria na China, com aproximadamente 85,5 a 92,4% de similaridade com o genoma do SARS-CoV-2 e, surpreendentemente, 97,4% de semelhança de aminoácidos entre os domínios de ligação ao receptor (RBD), o que caracteriza o pangolim como um possível hospedeiro intermediário para a transmissão em humanos (CHAMS *et al.*, 2020).

O vírus da COVID-19 codifica 4 proteínas estruturais: spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N), todas com funções específicas na estrutura viral (CHILAMAKURI; AGARWAL, 2021). Estas proteínas conferem ao vírus um aspecto de “coroa” quando observado na microscopia eletrônica, principalmente a proteína S pelo arranjo das projeções em formato de espículas que emergem do envelope viral, daí o surgimento do nome Coronavírus que vem do latim “corōna” (MACHHI *et al.*, 2020). Para infectar a célula-alvo, o vírus depende da proteína S, que é responsável pelo reconhecimento do receptor presente na célula hospedeira. A proteína S abrange duas subunidades, a S1 que possui o RBD e permite a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ECA-2, localizado na superfície da célula hospedeira, e a S2 que é indispensável para a fusão da membrana do vírus com a membrana da célula (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020). Além disso, S é de extrema importância na virulência do patógeno por estar associada ao desencadeamento de respostas imunes nas células afetadas (DHAMA *et al.*, 2020).

A proteína M, encontrada em maior quantidade, serve para manter a conformação da estrutura do envelope viral e ajuda no processo da ligação do genoma do ácido nucleico à superfície interna da membrana da célula hospedeira (DHAMA *et al.*, 2020; MACHHI *et al.*, 2020).

A proteína E é a menor de todas as proteínas que compõe a estrutura do vírus e, apesar de ainda ser pouco compreendida, sabe-se que executa funções relacionadas aos processos de infecção como a maturação e replicação viral (DHAMA *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2021).

Já a proteína N é responsável por ajudar no processo de montagem do vírus facilitando as interações mediadas pela proteína M, além disso, a partir do momento em que o vírus entra na célula, N se desnuda para que o genoma viral seja traduzido pelos ribossomos da célula hospedeira, ou seja, ajuda na eficácia da transcrição viral. N ainda protege o genoma viral modulando a resposta antiviral do hospedeiro funcionando como antagonista de RNA de interferência e dos interferons (DHAMA *et al.*, 2020; MACHHI *et al.*, 2020).

4.1.3 Mecanismo de entrada na célula-alvo

Na estrutura da célula que é infectada pelo SARS-CoV-2 existe o receptor ECA-2, pelo qual a proteína S do vírus possui alta afinidade (WALLS *et al.*, 2020).

ECA-2 é uma proteína transmembrana do tipo I que está envolvida nos processos de controle da pressão arterial e vasoconstrição e a sua expressão é relatada em vários tecidos como pulmão, rins, fígado, cérebro, mucosa nasal e oral, testículos, endotélio vascular e coração, entre outros (CHAMS *et al.*, 2020; ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2021).

O mecanismo pelo qual a partícula viral invade a célula hospedeira inicia-se pelo reconhecimento e ligação do RBD presente na subunidade S1 da proteína S ao receptor ECA-2 (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020). Além do receptor ECA-2, o vírus também requer a presença de proteases do hospedeiro que atuam na ativação e clivagem da proteína S para efetivar a sua entrada na célula-alvo (CHILAMAKURI, AGARUAL, 2021).

A TMPRSS2 é a protease responsável por clivar a proteína S logo após a ligação do RBD ao receptor ECA-2, provocando mudanças conformacionais na proteína S, para que, em seguida, ocorra a ativação da subunidade S2 e o peptídeo de fusão seja exposto, permitindo a fusão das membranas (MACHHI *et al.*, 2020; ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2021).

Foi localizado na proteína S, um local de clivagem polibásico no limite S1/S2 que permite a sua ativação e conseqüentemente a fusão entre as membranas através da protease furina, que constitui uma característica única do novo coronavírus, pois não está presente na proteína S do SARS-CoV (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020; WALLS *et al.*, 2020; ZHONG *et al.*, 2020). Segundo Walls *et al.* (2020) esta característica, também observada em vírus altamente patogênicos como os da doença de New Castle e gripe aviária, pode aumentar o tropismo tecidual e celular em relação ao SARS-CoV, por representar um mecanismo distinto de entrada na célula hospedeira, possivelmente alterando a sua patogenicidade e aumentando o seu poder de transmissão (WALLS *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 pode invadir a célula de duas formas, pela fusão de membrana plasmática como visto anteriormente ou pela absorção dos vírions nos endossomos. Pela endocitose a protease utilizada é a catepsina L que age ativando a clivagem da proteína S na subunidade S2 para o início da fusão da membrana viral e a membrana plasmática, este processo pode ser mediado alternativamente pela TMPRSS2 (SANTOS, 2020).

Logo após a entrada na célula, o vírus libera o seu RNA viral e aproveita-se da maquinaria da célula hospedeira para que possam ocorrer os processos de

tradução e transcrição de proteínas estruturais e acessórias permitindo a replicação do seu material genético e, conseqüentemente, a contaminação de outras células (CHILAMAKURI, AGARUAL, 2021; ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020).

Inicialmente duas principais poliproteínas da replicase viral (pp1a e pp1b), são traduzidas a partir de duas fases de leitura aberta (ORF1a e ORF1b). Em seguida são clivadas por proteases virais dando origem a 15 proteínas replicase que se organizam formando um complexo de replicação-transcrição, responsável pela síntese da fita negativa de RNA (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2021). Através do modelo de suporte de RNA de fita negativa, o novo genoma de RNA viral é sintetizado, e RNAm (RNA mensageiro) subgenômicos também são produzidos por meio da transcrição descontínua, para posteriormente serem usadas para a tradução de proteínas virais estruturais e acessórias (CHILAMAKURI, AGARUAL, 2021; ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2021). Por fim, com a ajuda dos ribossomos ocorre a tradução das proteínas estruturais S, E e M no retículo endoplasmático rugoso (SANTOS, 2020). Enquanto isso no citoplasma a proteína N e o RNA genômico são montados, e junto das outras proteínas estruturais são transportados ao complexo de Golgi onde são colocados em vesículas que em seguida são liberadas pela membrana plasmática da célula infectada por exocitose a fim de continuar o processo de infecção e replicação em outras células (CHAMS *et al.*, 2020; SANTOS, 2020).

4.1.4 Transmissão

Existem inúmeras formas pela qual o vírus se propaga de pessoa para pessoa, sendo facilmente transmitido quando estas encontram-se próximas umas das outras, mais propriamente à uma distância de menos de 2 metros aproximadamente. No caso, as partículas virais são liberadas pelo infectado sintomático principalmente por meio de gotículas expelidas ao espirrar ou tossir, podendo ser inaladas ou de alguma forma alcançar os olhos, nariz ou boca da pessoa que se encontra nessa distância (< 2 metros) (SIDDIQUI, ALHAMDI, ALGHAMDI, 2022).

Outro modo de transmissão do SARS-CoV-2 é pela inalação de aerossóis contaminados que podem permanecer no ar por determinado tempo em ambientes fechados (MACHHI *et al.*, 2020).

A literatura relatou a presença do SARS-CoV-2 nas fezes, após a recolha de amostras em pacientes SARS-CoV-2 positivo, o que indica a probabilidade de ser uma via de transmissão do vírus, porém, trata-se de um evento raro (MACHHI *et al.*, 2020; MALIK *et al.*, 2020). Um estudo realizado por Fongaro *et al.* (2021), na Universidade Federal de Santa Catarina, demonstrou a presença de RNA do SARS-CoV-2 em amostras recolhidas a partir do esgoto bruto na cidade de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Nas amostras coletadas, o RNA do SARS-CoV-2 foi identificado antes da confirmação do primeiro caso de COVID-19 tanto no Brasil como nos Estados Unidos da América (EUA), sendo que em março de 2020, época em que foi diagnosticado o primeiro caso na região de Santa Catarina, foi observado um aumento da carga de RNA do vírus em relação ao mês anterior (FONGARO *et al.*, 2021).

Outros estudos mencionam uma possível transmissão pelo sêmen e transmissão vertical, contudo não existem evidências suficientes para suportar esta hipótese (MALIK *et al.*, 2020).

Pacientes que estão no período de incubação, onde ainda não se apresentam sintomas, ou até mesmo aqueles que foram infectados, mas são assintomáticos, são potenciais transmissores do vírus e os pacientes que tiveram a remissão dos sintomas da doença também podem ser transmissores (CHAMS *et al.*, 2020; MACHHI *et al.*, 2020; MALIK *et al.*, 2020; SANTOS, 2020; TIZAOUI *et al.*, 2020).

4.1.5 Manifestações clínicas

O quadro clínico de infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta-se de diversas formas podendo variar entre um estado assintomático a sintomático, sendo que quando há manifestação dos sintomas estes podem ser leves, moderados ou graves (CHILAMAKURI, AGARUAL, 2021; MACHHI *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas conhecidas são febre, tosse, cefaleia, mialgia, dor de garganta, perda do paladar e/ou olfato, coriza, dispneia, vômito, diarreia e hemoptise. Estas costumam surgir num período de 2 a 14 dias após a exposição

viral (CHILAMAKURI, AGARUAL, 2021; MACHHI *et al.*, 2020; SANTOS, 2020; TIZAOUI *et al.*, 2020). Na cavidade bucal também nota-se algumas manifestações decorrentes da infecção por este coronavírus, sendo os sintomas mais relatados a ageusia e xerostomia, que em alguns casos podem até anteceder os sinais clássicos da COVID-19. Na sua revisão, Etemad-Moghadam e Alaeddini (2021) mencionaram outras manifestações bucais como úlceras, petéquias, eritema, candidíase orofaríngea, halitose, gengivite necrosante, relatos de dor no palato e lesões que relembram estomatites herpéticas. Contudo, existem controvérsias entre pesquisadores quando se questiona a associação direta da COVID-19 e as manifestações bucais, alguns acreditam que exista e outros acham que são apenas efeitos secundários à infecção pelo SARS-CoV-2, provocados por outros fatores como stress, coinfeções ou pelo uso de certos medicamentos (ETEMAD-MOGHADAM; ALAEDDINI, 2021).

Na maior parte dos casos a infecção decorre de forma assintomática ou com sintomas leves, porém, pode haver casos em que os sintomas podem evoluir para um quadro mais severo com a presença de pneumonia grave, choque séptico, parada cardíaca, insuficiência respiratória, falência de múltiplos órgãos e, conseqüentemente, óbito (MALIK *et al.*, 2020; SANTOS, 2020). Pacientes idosos e indivíduos com comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças renais, tendem a ter uma propensão aumentada para desenvolver um quadro clínico severo (CHILAMAKURI, AGARUAL, 2021; SANTOS, 2020; TIZAOUI *et al.*, 2020).

A COVID-19 está associada ao desenvolvimento de uma pneumonia que pode muitas vezes evoluir nos casos severos para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) causada por uma resposta descontrolada e exacerbada do sistema imune à infecção pelo SARS-CoV-2 devido a uma tempestade de citocinas (hipercitocinemia), que compromete a função pulmonar levando à hipoxemia e falência de múltiplos órgãos fazendo com que alguns pacientes necessitem de ventilação mecânica para aumentar os níveis de oxigênio pulmonar (DHAMA *et al.*, 2020; MACHHI *et al.*, 2020).

4.2 CÂNCER BUCAL

O câncer bucal consiste em uma neoplasia maligna que afeta a cavidade bucal, sendo que o carcinoma epidermoide bucal (CEB), com cerca de 90% dos casos, representa a neoplasia maligna mais comum (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; RIVERA, 2015).

Segundo os dados da GLOBOCAN estima-se que, por ano, no mundo inteiro a cada 100.000 pessoas 4 sejam acometidas por esta neoplasia maligna, sendo que a taxa de mortalidade ultrapassa os 170.000 casos (GLOBOCAN, 2020). Somente no Brasil a estimativa anual de novos casos realizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) é de 15.190, sendo 2 a 3 vezes mais prevalente em homens (11.180 casos) do que mulheres (4.010 casos) (INCA, 2020).

Câncer de boca é considerado um problema de saúde global e, apesar dos progressos no desenvolvimento de estratégias terapêuticas, a taxa de sobrevida em 5 anos não demonstra grandes evoluções, ficando em aproximadamente 50 a 60% (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; BAYKUL *et al.*, 2010; RHODUS; KERR; PATEL, 2014).

O diagnóstico precoce da doença é de extrema importância e está relacionado a um melhor prognóstico, pois aumenta as chances de detecção de lesões em estágios iniciais e conseqüentemente o aumento da taxa de sobrevivência (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; BAYKUL *et al.*, 2010). Contudo, na maior parte dos casos, as lesões são diagnosticadas tardiamente, pois muitas vezes passam despercebidas pelos profissionais da saúde (que não realizam o exame dos tecidos moles bucais de forma minuciosa) e também porque os pacientes não realizam consultas rotineiras com os profissionais da saúde bucal (HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014). Apesar disso é possível observar que os avanços em relação ao tratamento como a terapia combinada, bem como a prevenção dos efeitos adversos da quimioterapia, radioterapia e cuidados pré-operatórios, levam à melhora da taxa de sobrevida, aumentam a qualidade de vida e resultam na redução dos casos de mortalidade decorrentes do tratamento (CARVALHO *et al.*, 2004).

4.2.1 Fatores de risco

O processo de carcinogênese decorre de alterações genéticas e epigenéticas que podem ser desencadeadas por vários fatores, envolvendo a ação de moléculas que controlam o ciclo celular levando a um descontrole entre a proliferação celular e apoptose (RHODUS, 2005; SCULLY, 2011).

O câncer bucal é uma neoplasia que apresenta uma etiologia de caráter multifatorial sendo os principais fatores para o seu desenvolvimento o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, o hábito de mascar betel, infecções por papilomavírus humano que ultimamente tem crescido principalmente na Europa e América do Norte, exposição excessiva à radiação solar, excesso de gordura corporal, gênero e idade (maior incidência em homens brancos acima dos 40 anos) e imunossupressão (INCA, 2021; SCULLY, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

O tabaco pode ser usado de várias formas, sendo a mais comum pelo hábito de fumar, porém, em vários países há o costume de usar o tabaco sem fumaça que pode ser aplicado diretamente nos tecidos bucais. Em ambas as formas de uso existem componentes químicos capazes de atuar como agentes carcinógenos, sendo que o risco de câncer bucal aumenta de acordo com a intensidade e duração do uso (BOFFETTA *et al.*, 2008; NEVILLE; DAY, 2002; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2010). Estima-se que o risco de fumantes para o câncer de boca em comparação a não fumantes seja de cinco a nove vezes maior, sendo que este pode aumentar para 17 vezes nos casos de pessoas que fumam 80 ou mais cigarros por dia (NEVILLE; DAY, 2002).

O risco de câncer bucal é maior quando o tabaco é associado ao consumo de álcool, pois estes atuam de forma sinérgica potencializando os efeitos carcinogênicos (NEVILLE; DAY, 2002). Além disso, estudos mostram que o consumo de bebidas alcoólicas pode isoladamente atuar como um fator de risco e desencadear a carcinogênese oral, sendo que seus efeitos possuem uma relação dose-dependente (GOLDSTEIN *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2011).

Estudos apontam ainda outros fatores de risco com possível influência no câncer bucal que incluem agentes infecciosos como herpes vírus, exposição pela fabricação de produtos derivados de metal, madeira e borracha, fatores nutricionais relacionados à dieta principalmente o baixo consumo de frutas e vegetais, condições

socioeconômicas e predisposições genéticas (KUMAR *et al.*, 2016; RIVERA, 2015; SCULLY, 2011).

4.2.2 Diagnóstico

A realização de uma avaliação minuciosa das informações acerca da história do paciente, bem como o reconhecimento do padrão de apresentação clínica das lesões feita através do exame físico, é de extrema importância no diagnóstico do câncer bucal (HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014).

O exame físico inclui a avaliação dos tecidos intrabuciais, passando principalmente pelos locais mais suscetíveis (bordas laterais da língua, assoalho bucal, trígono retromolar, gengiva e mucosa bucal) e o exame extrabucal na região de cabeça e pescoço abrangendo a palpação dos linfonodos cervicais para examinar a presença de massas sugestivas de metástase (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; RIVERA, 2015; BAYKUL *et al.*, 2010).

O aspecto clínico das lesões de câncer bucal costuma ser variável podendo, nas fases iniciais, ser assintomáticas e clinicamente apresentarem-se como placas ou manchas brancas (leucoplasia), vermelhas (eritroplasia) ou leucoeritroplasia (placas ou manchas vermelhas e brancas), que geralmente não apresentam sinais de regressão por mais de 3 semanas (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010). Já nas fases mais avançadas geralmente apresentam-se como úlceras endofíticas com bordos irregulares e firmes à palpação ou massas exofíticas com margens elevadas, dando uma aparência bem característica da doença, denunciando a suspeita de malignidade (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; BAYKUL *et al.*, 2010).

Apesar de as lesões serem identificadas clinicamente e da suspeita de malignidade, estas isoladamente não são suficientes para um diagnóstico definitivo, sendo sempre necessário uma coleta de tecido das mesmas através da biópsia, seguida de análise histopatológica para a confirmação da hipótese diagnóstica (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010).

4.2.3 Tratamento

Para um planejamento adequado do tratamento do câncer bucal é necessário a realização do estadiamento da lesão. Este é feito segundo o sistema de classificação TNM, que avalia o tamanho do tumor primário, se há a disseminação da neoplasia envolvendo os linfonodos e se existe a presença de metástase para outras partes do corpo. É obtido após realização do exame físico e representa um fator importante na estimativa do prognóstico da doença, determinação da severidade e decisão da modalidade terapêutica a ser usada em cada caso (HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014; RHODUS, 2005).

Além disso, é preciso que o plano de tratamento seja desenvolvido com o envolvimento de uma equipe multidisciplinar levando em conta, para além do estadiamento, as características histológicas da lesão e fatores adicionais como a saúde geral, estado nutricional, o consumo recorrente de tabaco e álcool, bem como a capacidade de tolerância e os desejos do paciente em relação ao tratamento (HUBER; TANTIWONGKOSI, 2014; RHODUS; KERR; PATEL, 2014).

As modalidades terapêuticas mais utilizadas no tratamento desta neoplasia maligna englobam a ressecção da lesão por meio da cirurgia com margem de segurança nos casos onde se tem tumores sólidos e de fácil acesso e radioterapia, podendo ser feita a combinação das duas alternativas dependendo da avaliação prévia. Em alguns casos a quimioterapia é recomendada como terapia coadjuvante (RHODUS; KERR; PATEL, 2014; RIVERA, 2015).

4.3 RELAÇÃO COVID-19 E CÂNCER BUCAL

4.3.1 Expressão de ECA-2 e Furina na cavidade bucal

Como visto anteriormente, ECA-2 e furina desempenham um papel importante na infecção pelo SARS-CoV-2, sendo dois dos fatores essenciais na entrada do vírus nas células e na patogênese da doença.

A presença do SARS-CoV-2 já foi identificada na saliva, mas apesar disso várias pesquisas têm sido feitas a fim de identificar as rotas de infecção utilizadas pelo vírus da COVID-19 e como este pode infectar os tecidos bucais (OKUI *et al.*, 2021). Uma vez que é possível encontrar o receptor ECA-2 e a furina em diversos

tecidos do corpo, sendo todos considerados locais com possível suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, alguns estudos comprovaram também a sua expressão em tecidos bucais (XU *et al.*, 2020; ZHONG *et al.*, 2020).

Xu *et al.* (2020) utilizaram duas bases de dados públicas de RNA para identificar a expressão de ECA-2 na mucosa da cavidade bucal. Após a análise e processamento dos dados foi possível observar que ECA-2 é altamente expressa nos tecidos bucais, bem como identificar os tipos celulares que se mostraram positivos para sua expressão (linfócitos T e B, fibroblastos e células epiteliais). Como resultado do estudo, foi confirmado que a expressão de ECA-2 foi mais proeminente na língua, quando comparado com as amostras de tecidos bucais e gengivais e nas células epiteliais quando comparado aos outros tipos celulares (XU *et al.*, 2020). Okui *et al.* (2021) também apresentaram resultados semelhantes revelando a expressão de ECA-2 nos tecidos bucais, língua, gengiva e palato (OKUI *et al.*, 2021).

Segundo Sawa *et al.* (2021) o receptor ECA-2 não só é expresso de forma generalizada no epitélio oral como também nos ácinos serosos e mucosos das glândulas labiais (SAWA *et al.*, 2021).

Apesar de apresentar níveis mais baixos de expressão em comparação com outros tecidos do corpo, Sapkota *et al.* (2021) notaram a presença de ECA-2 e furina na mucosa oral normal, chegando à conclusão de que a cavidade oral pode permitir a fixação do SARS-CoV-2 por expressar fatores que facilitam na entrada viral (SAPKOTA *et al.*, 2021).

Zhong *et al.* (2020) também analisaram a expressão e a distribuição de ECA-2 e furina na cavidade oral a fim de compreender se estes fatores podem contribuir para a sua suscetibilidade, por facilitarem a entrada do vírus da COVID-19. Nos tecidos estudados, ambas as proteínas foram expressas em maior quantidade em células epiteliais, sendo maior nas regiões de lábio, língua, mucosa bucal e gengiva (ZHONG *et al.*, 2020).

Outro aspecto relevante é que existe uma associação entre o tabagismo e a expressão de ECA-2. O tabagismo além de ser um dos fatores principais para o desenvolvimento de câncer de boca, também contribui para o aumento da expressão do receptor viral da COVID-19 (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2020). É provável que, pelo uso contínuo do tabaco este aumento da expressão de ECA-2 também ocorra nos tecidos bucais, ou seja, o tabagismo além de ser um fator de

risco para câncer bucal também pode aumentar a suscetibilidade de infecção pelo vírus da COVID-19 (SARODE *et al.*, 2020).

4.3.2 ECA-2 e Câncer bucal

Para além de ser o receptor principal do vírus da COVID-19, ECA-2 é um componente do sistema renina angiotensina (SRA) (TIKELLIS; THOMAS, 2012; WALLS *et al.*, 2020). Este sistema constitui uma via de sinalização que pode ser encontrado em diversos tipos de tecido, inclusive nos tecidos da mucosa oral (HINSLEY *et al.*, 2017; TIKELLIS; THOMAS, 2012). O seu funcionamento normal possibilita o equilíbrio das funções vasculares através da manutenção da pressão arterial, volume sanguíneo e natriurese que são regulados pela ação dos seus componentes, que atuam de forma antagônica para uma resposta eficaz à estímulos específicos (TIKELLIS; THOMAS, 2012).

Estudos demonstram que desequilíbrios no funcionamento normal do SRA podem influenciar nos processos de carcinogênese. Entre várias funções fisiológicas, um SRA funcional atua como um modulador do comportamento biológico de células tumorais. Alterações nos níveis dos componentes deste sistema têm sido observadas em diversos tipos de câncer, como câncer de pulmão, de próstata, de mama, de ovário e colorretal (FRAGA *et al.*, 2017; HINSLEY *et al.*, 2017; SARODE *et al.*, 2020). Através da sua sinalização, o SRA pode modificar o microambiente tumoral e desta forma favorecer ou inibir o crescimento e disseminação tumoral na medida em que pode influenciar na proliferação, migração e invasão celular, apoptose, angiogênese, metástase, imunomodulação, fibrose tumoral e inflamação associada ao câncer (VAN DAM *et al.*, 2020).

A angiotensina II (Ang II) é um componente essencial do SRA produzido pela enzima conversora de angiotensina (ECA) que através da sua ligação a um dos seus receptores, angiotensina 1 (AT1R) ou angiotensina 2 (AT2R), desempenha as suas ações fisiológicas nas células-alvo (HINSLEY *et al.*, 2017). Ao se ligar ao AT1R algumas funções como vasoconstrição, retenção renal de sódio, retenção de água, efeitos inotrópicos positivos, supressão de renina, estimulação de fibrose vascular e miocárdica, ativação do sistema nervoso simpático, aumento da permeabilidade vascular, sinalizações pró-inflamatórias envolvendo citocinas (processo semelhante

ao que ocorre em pacientes com COVID-19), hipertrofia do músculo liso e formação de espécies reativas de oxigênio são induzidas, enquanto que ao se ligar ao AT2R geralmente promove ações opostas, sendo alguns dos principais efeitos a vasodilatação, inibição do crescimento celular, diferenciação celular, apoptose, inibição da proliferação celular, proteção contra isquemia cardíaca e reparo tecidual (FRAGA *et al.*, 2017; VAN DAM *et al.*, 2020).

Por outro lado, a ECA-2 (homólogo de ECA) desempenha um papel importante no equilíbrio do SRA pois promove efeitos opostos às ações desencadeadas pela Ang II, através da sua conversão em angiotensina 1-7 (Ang 1-7) (TIKELLIS; THOMAS, 2012).

Da mesma forma que atua fisiologicamente, a Ang II também está envolvida em processos carcinogênicos, executando efeitos pró-tumorais mediados pelo AT1R, que resultam em células tumorais com capacidades angiogênicas, proliferativas, invasivas e anti-apoptóticas, além de afetar a vasculatura tumoral, viabilizando a superregulação de diversas citocinas, fatores de transcrição e de crescimento (HINSLEY *et al.*, 2017; IFTIKHAR *et al.*, 2021; VAN DAM *et al.*, 2020). Além disso, a alta expressão do AT1R já foi observada em diversos tipos de tumores, estando diretamente relacionada a um comportamento tumoral mais agressivo e a piores prognósticos (VAN DAM *et al.*, 2020). Esta alta expressão do AT1R também foi evidenciada em amostras celulares provenientes de CEB, a forma mais comum de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, em uma pesquisa realizada por Hinsley *et al.* (2017). Os autores observaram que as células obtidas nas amostras tinham uma maior capacidade invasiva e a sua mobilidade aumentada quando na presença da Ang II e que, pelo uso de um bloqueador do AT1R, estes efeitos foram suprimidos, confirmando que os mesmos foram desencadeados por este receptor (HINSLEY *et al.*, 2017). Quanto aos efeitos decorrentes da ligação da Ang II ao AT2R na carcinogênese, estudos mostram resultados que diferem entre si, onde alguns mostram que pode desencadear efeitos pró-tumorais e em outros anti-tumorais (IFTIKHAR *et al.*, 2021). Curiosamente no estudo de Matsushima-Otsuka *et al.* (2018), a alta expressão de ambos os receptores da Ang II foi observada em CEB, sendo que com a progressão da doença essa expressão aumentava (MATSUSHIMA-OTSUKA *et al.*, 2018).

A progressão da carcinogênese oral, bem como prognósticos pouco favoráveis estiveram relacionados ao aumento da expressão de ECA, sendo que

alguns estudos mostram que pelo uso de inibidores de ECA houve uma limitação no crescimento de carcinoma de cabeça e pescoço *in vivo* (FRAGA *et al.*, 2017; HINSLEY *et al.*, 2017).

Por sua vez ECA-2 atua como um agente protetor no processo de carcinogênese oral, promovendo efeitos antitumorais através da Ang 1-7 e funcionando como um antagonista do eixo tumorigênico AngII/AT1R, conseqüentemente inibindo a proliferação, angiogênese, o crescimento e a invasão tumoral (HINSLEY *et al.*, 2017; IFTIKHAR *et al.*, 2021).

4.3.3 Furina e Câncer bucal

A furina faz parte da família das pró-proteína convertases (PCs), que são proteases conhecidas por serem responsáveis pela ativação de várias proteínas através da clivagem proteolítica das mesmas (BASSI *et al.*, 2003). Fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, receptores celulares e virais, moléculas de adesão e enzimas degradantes da matriz extracelular (as metaloproteinases), são exemplos de substratos que necessitam da ação proteolítica da furina para se tornarem ativas e exercerem a sua atividade (BASSI *et al.*, 2001; CICCIO *et al.*, 2002).

Com o objetivo de manter a homeostase entre a atividade protease/substrato, a expressão fisiológica da furina é mantida em níveis relativamente baixos (BASSI *et al.*, 2001). Qualquer alteração neste processo pode aumentar a atividade dos substratos provocando um desequilíbrio nos processos fisiológicos (BASSI *et al.*, 2003).

Além de ter funções fisiológicas, a expressão da furina também é notada em processos patológicos (BASSI *et al.*, 2001). Tumores avançados de pulmão, câncer de mama e câncer de cabeça e pescoço, são exemplos de malignidades que apresentam alta expressão de furina (CICCIO *et al.*, 2004).

A expressão aumentada da furina está associada a cânceres mais agressivos e influencia diretamente em vários processos da carcinogênese, nomeadamente na proliferação, neovascularização, migração e invasão celular (CHAUHAN; GHOSHAL; PAL, 2020).

Estudos feitos a partir de amostras de linhagens celulares de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço mostram que o aumento da expressão de furina ocasiona uma ativação descontrolada de determinados substratos como metaloproteinases e fator de crescimento endotelial vascular, promovendo a progressão tumoral, na medida em que intensifica o crescimento do tumor pela formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e estimula a degradação da matriz extracelular permitindo a migração e invasão das células tumorais para outros tecidos do corpo, conseqüentemente resultando em um fenótipo mais agressivo (BASSI *et al.*, 2001; CICCIO *et al.*, 2004). Igualmente, na pesquisa de Bassi *et al.* (2001) os tumores metastáticos de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço foram os que apresentaram maior nível de expressão de RNAm da furina quando comparado aos não metastáticos (BASSI *et al.*, 2001). No estudo de Bassi *et al.* (2003) obtiveram resultados semelhantes, e constataram que estes efeitos pró-tumorais advindos da ativação exacerbada destes substratos, foram reduzidos através do uso de um inibidor da furina (BASSI *et al.*, 2003).

Outro aspecto interessante é que da mesma forma que a alta expressão de furina foi evidenciada em carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, esta também foi notada em lesões leucoplásicas com displasia (lesão potencialmente cancerizável da mucosa oral) (CICCIO *et al.*, 2002).

5 DISCUSSÃO

SARS e MERS são exemplos de grandes epidemias causadas por coronavírus, sendo que o SARS-CoV-2, um novo coronavírus, foi responsável pela pandemia da COVID-19, ocasionando uma grande crise de saúde pública na maior parte dos países do mundo devido à sua alta capacidade infecciosa e de disseminação (CHAMS *et al.*, 2020; ZHONG *et al.*, 2020).

Um dos efeitos da COVID-19 no câncer bucal reside na sobrecarga dos sistemas de saúde de vários países no enfrentamento da pandemia. Afim de conter e combater os elevados números de casos de infecção pelo SARS-CoV-2, houve uma diminuição nos outros tipos de atendimentos hospitalares que resultou numa queda no número de diagnóstico precoce de pacientes com câncer. Durante o pico da pandemia, segundo o Registro Nacional de Câncer da Holanda, houve uma

queda no diagnóstico de câncer em 26%, sendo que nos casos de câncer de pele a redução foi de até 60%. No Reino Unido o diagnóstico precoce de câncer diminuiu em 75%. Além disso, tratamentos para estes pacientes como cirurgias, radioterapia e quimioterapia foram postergados durante as fases mais críticas da pandemia, devido à priorização dos casos de COVID-19 (VAN DAM *et al.*, 2020). Apesar de a cirurgia ser o tratamento principal do câncer de boca, pela situação dos adiamentos devido à pandemia, têm-se optado pelo uso da radioterapia isolada ou em combinação com a quimioterapia, como forma de tentar retardar a progressão do câncer bucal (PARK, 2020). No Brasil, houve uma queda de cerca de 35% em procedimentos cirúrgicos aplicados à pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço devido aos protocolos de atendimento definidos pela OMS, que visam a redução do risco de contaminação pelo coronavírus pelos profissionais da saúde e população em geral, priorizando casos de emergência e cancelando cirurgias eletivas, contudo os números de radioterapia e quimioterapia aumentaram cerca de 50,8% (MARTELLI *et al.*, 2021). É sabido que o diagnóstico precoce bem como as intervenções terapêuticas, influenciam diretamente na melhora do prognóstico de câncer bucal. Sendo assim, apesar do risco à contaminação pelo SARS-CoV-2, é importante o acompanhamento contínuo destes pacientes mesmo durante a pandemia ou em possíveis recorrências de surtos de infecção no futuro, com protocolos de atendimento adaptados levando em conta sempre os devidos cuidados e seguindo as normas de proteção contra o vírus da COVID-19 (VAN DAM *et al.*, 2020).

Outra relação entre a COVID-19 e o câncer bucal de acordo com suposições de Sarode *et al.* (2020), é que a presença do SARS-CoV-2 em pacientes com CEB poderia resultar na diminuição dos níveis de ECA-2 e, conseqüentemente, contribuir para a progressão da doença e piores prognósticos devido à maior disponibilidade de Ang II livre (SARODE *et al.*, 2020). Entretanto, mais estudos precisam ser feitos para fundamentar estas hipóteses e avaliar estas possibilidades.

Já foi divulgado por diversos autores que a cavidade oral é um local que apresenta suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, principalmente pelo fato de expressar duas proteínas que favorecem a entrada do vírus na célula hospedeira (ECA-2 e furina) (SAPKOTA *et al.*, 2021; ZHONG *et al.*, 2020). Além de estarem presentes nas células da cavidade oral e desempenharem funções importantes na

infecção pelo SARS-CoV-2, existem também fatores que interligam a ECA-2 e a furina ao câncer bucal.

ECA-2 (receptor viral da COVID-19) e furina (necessária para a ativação e a subsequente ligação da proteína S do vírus ao seu receptor) são expressos de forma generalizada em tecidos bucais (ZHONG *et al.*, 2020). Nas pesquisas de Xu *et al.* (2020) e Zhong *et al.* (2020) foi possível verificar que o padrão de expressão de ECA-2 e furina na cavidade bucal é maior em células epiteliais, principalmente na superfície da língua, considerada uma das localizações mais comuns do CEB (aproximadamente 50% dos casos) (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; XU *et al.*, 2020; ZHONG *et al.*, 2020).

Como visto anteriormente, algumas pesquisas observaram um aumento da expressão de furina em amostras de CEB, além disso, alguns autores associaram um fenótipo mais agressivo de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço à alta expressão de furina, principalmente em casos de tumores metastáticos (BASSI *et al.*, 2001; CICCIO *et al.*, 2004; SAPKOTA *et al.*, 2021).

Sabe-se que ECA-2 e furina são cruciais para a infecção do SARS-CoV-2 e dependem uma da outra para efetivar a entrada do vírus, sendo assim, o padrão de expressão das mesmas deve estar em níveis semelhantes (SAPKOTA *et al.*, 2021). A propensão aumentada para a infecção por COVID-19 em casos de câncer de pulmão se dá pela alta expressão destas proteínas, contudo, foi observado em amostras de CEB que a expressão de ECA-2 se mantém inalterada quando comparada a tecidos normais, ou seja, apesar dos níveis aumentados de furina em CEB não é possível afirmar que estes tecidos tenham maior suscetibilidade à ligação/entrada do SARS-CoV-2 em relação à tecidos normais (SAPKOTA *et al.*, 2021).

No entanto, segundo Sarode *et al.* (2020) o consumo do tabaco, um dos principais fatores etiológicos CEB, causa um aumento na expressão do receptor ECA-2 (SARODE *et al.*, 2020). Neste contexto, a expressão elevada de ECA-2 na mucosa oral do paciente fumante, associada ao fato das células neoplásicas do CEB apresentarem níveis elevados de furina, levantam a suspeita de que a suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes tabagistas com CEB está aumentada.

Por outro lado, os autores Hinsley *et al.* (2017) e Iftikhar *et al.* (2021) apontaram a expressão de ECA-2 como um agente protetor na carcinogênese

(HINSLEY *et al.*, 2017; IFTIKHAR *et al.*, 2021). A função fisiológica de ECA-2 é de antagonizar as ações de Ang II e seus receptores através do componente Ang 1-7. Na carcinogênese o seu papel não é diferente e age inibindo ações que favorecem a progressão tumoral como a proliferação, o crescimento e a invasão tumoral e a angiogênese, todas desencadeadas pela Ang II (HINSLEY *et al.*, 2017; IFTIKHAR *et al.*, 2021). Portanto, o aumento da expressão de ECA-2 em pacientes tabagistas com CEB poderia ser considerado como um fator protetor contra a progressão tumoral, porém, Sarode *et al.* (2020) acreditam que os prejuízos advindos do uso do tabaco como por exemplo, mutações genéticas e alterações no DNA, dominariam esse mecanismo de defesa da ECA-2. Todavia, mais pesquisas precisam ser feitas para avaliar estas hipóteses e compreender melhor a ligação entre estes fatores (SARODE *et al.*, 2020).

6 CONCLUSÃO

A partir dos achados bibliográficos que fizeram parte desta revisão de literatura foi possível analisar uma possível relação entre câncer bucal e a COVID-19 que se daria, principalmente, por meio de ECA-2 e furina.

A pandemia da COVID-19 provocou atrasos no diagnóstico precoce e tratamento de pacientes com câncer, o que certamente influenciou na progressão e prognóstico do câncer bucal, provavelmente aumentando os números de mortalidade pela doença durante e após a pandemia.

Ainda não é possível afirmar que pacientes com câncer bucal apresentem maior suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, contudo, é provável que esta suscetibilidade esteja aumentada nos casos onde o paciente com câncer bucal é tabagista, devido à expressão elevada de ECA-2 pelo uso do tabaco e pela alta expressão de furina do tumor, cruciais para a ligação e entrada do vírus na célula hospedeira.

Concluindo, as duas doenças parecem ter aspectos que as interligam, contudo, por se tratar de um assunto novo, não existem estudos suficientes que sirvam como uma base sólida para confirmar esta ligação. Deste modo, é imprescindível a realização de mais pesquisas para uma melhor compreensão das vias de sinalização que a COVID-19 e o câncer bucal compartilham para que haja uma melhor abordagem desses pacientes no que tange a identificação de risco bem como o desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas e a adaptação dos protocolos de atendimento.

REFERÊNCIAS

BAGAN, Jose; SARRION, Gracia; JIMENEZ, Yolanda. Oral cancer: clinical features. **Oral Oncology**, [S.L.], v. 46, n. 6, p. 414-417, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.009>.

BASSI, Daniel E. *et al.* Elevated furin expression in aggressive human head and neck tumors and tumor cell lines. **Molecular Carcinogenesis**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 224-232, 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mc.1057>.

BASSI, Daniel E. *et al.* Increased Furin Activity Enhances the Malignant Phenotype of Human Head and Neck Cancer Cells. **The American Journal Of Pathology**, [S.L.], v. 162, n. 2, p. 439-447, fev. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63838-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63838-2).

BAYKUL, T *et al.* Early Diagnosis of Oral Cancer. **Journal Of International Medical Research**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 737-749, jun. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800302>.

CARVALHO, André Lopes *et al.* Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the seer database. **International Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 114, n. 5, p. 806-816, 17 dez. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.20740>.

CHAMS, Nour *et al.* COVID-19: a multidisciplinary review. **Frontiers In Public Health**, [S.L.], v. 8, p. 383, 29 jul. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>.

CHAUHAN, Anshika; GHOSHAL, Sushmita; PAL, Arnab. Increased susceptibility of SARS-CoV2 infection on oral cancer patients; cause and effects: an hypothesis. **Medical Hypotheses**, [S.L.], v. 144, p. 109987, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109987>.

CHILAMAKURI, Rameswari; AGARWAL, Saurabh. COVID-19: characteristics and therapeutics. **Cells**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 206, 21 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells10020206>.

CICCO, R López de *et al.* Furin expression in squamous cell carcinomas of the oral cavity and other sites evaluated by tissue microarray technology. **Acta Odontol Latinoam**, [S.L.], v. 15, p. 29-37, 2002.

CICCO, Ricardo López de *et al.* Simultaneous Expression of Furin and Vascular Endothelial Growth Factor in Human Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma Progression. **Clinical Cancer Research**, [S.L.], v. 10, n. 13, p. 4480-4488, 1 jul. 2004. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-03-0670>.

DHAMA, Kuldeep *et al.* Coronavirus Disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 00028-20, 16 set. 2020. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00028-20>.

ETEMAD-MOGHADAM, Shahroo; ALAEDDINI, Mojgan. Is SARS-CoV-2 an Etiologic Agent or Predisposing Factor for Oral Lesions in COVID-19 Patients? A Concise Review of Reported Cases in the Literature. **International Journal Of Dentistry**, [S.L.], v. 2021, p. 1-11, 18 maio 2021. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6648082>.

FONGARO, Gislaine *et al.* The presence of SARS-CoV-2 RNA in human sewage in Santa Catarina, Brazil, November 2019. **Science Of The Total Environment**, [S.L.], v. 778, p. 146198, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146198>.

FRAGA, Carlos Alberto de Carvalho *et al.* Angiotensin-Converting Enzymes (ACE and ACE2) as Potential Targets for Malignant Epithelial Neoplasia: review and bioinformatics analyses focused in oral squamous cell carcinoma. **Protein & Peptide Letters**, [S.L.], v. 24, n. 9, p. 784-792, 17 nov. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/0929866524666170815161621>.

HINSLEY, E. E. *et al.* Angiotensin 1-7 inhibits angiotensin II-stimulated head and neck cancer progression. **European Journal Of Oral Sciences**, [S.L.], v. 125, n. 4, p. 247-257, 27 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/eos.12356>.

HUBER, Michael A.; TANTIWONGKOSI, Bundhit. Oral and Oropharyngeal Cancer. **Medical Clinics Of North America**, [S.L.], v. 98, n. 6, p. 1299-1321, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.005>.

IFTIKHAR, Anem *et al.* Is RAS the Link Between COVID-19 and Increased Stress in Head and Neck Cancer Patients? **Frontiers In Cell And Developmental Biology**, [S.L.], v. 9, p. 714999, 15 jul. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.714999>.

INCA. **Câncer de boca**: estimativa de novos casos. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca/profissional-de-saude>. Acesso em: 17 jun. 2022.

INCA (Brasil). **Câncer de boca**: prevenção e fatores de risco. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca/profissional-de-saude>. Acesso em: 17 jun. 2022.

KUMAR, Malay *et al.* Oral cancer: etiology and risk factors. **Journal Of Cancer Research And Therapeutics**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 458-463, 2016. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.186696>.

MACHHI, Jatin *et al.* The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **Journal Of Neuroimmune Pharmacology**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 359-386, 21 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>.

MALIK, Yashpal Singh *et al.* Coronavirus Disease Pandemic (COVID-19): challenges and a global perspective. **Pathogens**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 519, 28 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9070519>.

MARTELLI-JÚNIOR, Hercílio *et al.* Oral cancer and ACE2 receptor of SARS-CoV-2. **Oral Oncology**, [S.L.], v. 108, p. 104920, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104920>.

MATSUSHIMA-OTSUKA, Sayako *et al.* Significance of intranuclear angiotensin-II type 2 receptor in oral squamous cell carcinoma. **Oncotarget**, [S.L.], v. 9, n. 93, p. 36561-36574, 27 nov. 2018. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.26337>.

MEHMOOD, Iqra *et al.* SARS-CoV-2: an update on genomics, risk assessment, potential therapeutics and vaccine development. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 1626, 8 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18041626>.

NEVILLE, Brad W.; DAY, Terry A.. Oral Cancer and Precancerous Lesions. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 195-215, 1 jul. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.52.4.195>.

OKUI, Tatsuo *et al.* Oral Mucosa Could Be an Infectious Target of SARS-CoV-2. **Healthcare**, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 1068, 19 ago. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare9081068>.

ORTEGA, Miguel *et al.* An integrative look at SARS-CoV-2 (Review). **International Journal Of Molecular Medicine**, [S.L.], v. 47, n. 2, p. 415-434, 22 dez. 2020. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2020.4828>.

ORTIZ-PRADO, Esteban *et al.* Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 115094, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>.

PARK, Joo Yong. Oral cavity cancer management during the COVID-19 pandemic. **Journal Of The Korean Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons**, [S.L.], v. 46, n. 6, p. 371-372, 31 dez. 2020. The Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. <http://dx.doi.org/10.5125/jkaoms.2020.46.6.371>.

RHODUS, Nelson L.. Oral cancer: leukoplakia and squamous cell carcinoma. **Dental Clinics Of North America**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 143-165, jan. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2004.07.003>.

RHODUS, Nelson L.; KERR, A. Ross; PATEL, Ketan. Oral Cancer. **Dental Clinics Of North America**, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 315-340, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.004>.

RIVERA, César *et al.* Essentials of oral cancer. **International Journal Of Clinical And Experimental Pathology**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. 11884-11894, set. 2015.

SANTOS, Wagner Gouvea dos. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 129, p. 110493, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110493>.

SAPKOTA, Dipak *et al.* Expression profile of SARS-CoV-2 cellular entry proteins in normal oral mucosa and oral squamous cell carcinoma. **Clinical And Experimental Dental Research**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 117-122, 2 nov. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cre2.510>.

SARODE, Sachin C. *et al.* Biological behavior of oral squamous cell carcinoma in the background of novel corona virus infection. **Oral Oncology**, [S.L.], v. 110, p. 104781, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104781>.

SAWA, Yoshihiko *et al.* Expression of SARS-CoV-2 entry factors in human oral tissue. **Journal Of Anatomy**, [S.L.], v. 238, n. 6, p. 1341-1354, 9 jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/joa.13391>.

SCULLY, Crispian. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, [S.L.], p. 306-311, 2011. Medicina Oral, S.L.. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.16.e306>.

SIDDIQUI, Sazada; ALHAMDI, Heba Waheeb Saeed; ALGHAMDI, Huda Ahmed. Recent Chronology of COVID-19 Pandemic. **Frontiers In Public Health**, [S.L.], v. 10, p. 778037, 4 maio 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.778037>.

SILVA, Sabrina Daniela da *et al.* Advances and applications of oral cancer basic research. **Oral Oncology**, [S.L.], v. 47, n. 9, p. 783-791, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.07.004>.

SINGH, Ramandeep *et al.* COVID-19: current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development. **The Faseb Journal**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 21409, 12 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.202002662r>.

TIKELLIS, Chris; THOMAS, M. C.. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. **International Journal Of Peptides**, [S.L.], v. 2012, p. 1-8, 20 mar. 2012. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/256294>.

TIZAOUI, Kalthoum *et al.* Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). **International Journal Of Biological Sciences**, [S.L.], v. 16, n. 15, p. 2906-2923, 2020. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.48812>.

VAN DAM, Peter A. *et al.* SARS-CoV-2 and cancer: are they really partners in crime?. **Cancer Treatment Reviews**, [S.L.], v. 89, p. 102068, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102068>.

WALLS, Alexandra C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, [S.L.], v. 181, n. 2, p. 281-292, abr. 2020. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oral health**. 2022. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>. Acesso em: 17 jun. 2022.

XU, Hao *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal Of Oral Science**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 8, 24 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>.

ZHONG, Mei *et al.* ACE2 and Furin Expressions in Oral Epithelial Cells Possibly Facilitate COVID-19 Infection via Respiratory and Fecal–Oral Routes. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 7, p. 580796, 10 dez. 2020. Frontiers Media SA.
<http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.580796>.

ANEXO 1- ATA DA DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 30 dias do mês de junho de 2022 às 10:00 horas, em sessão pública virtual, utilizando o sistema WebConf RNP, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Filipe Modolo Siqueira e pelos examinadores:

- 1 – Grasieli de Oliveira Ramos
- 2 – Filipe Ivan Daniel

a aluna Chrisney Cibelle da Luz Brito apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: **“Relação entre câncer bucal e a COVID-19: uma revisão de literatura”**, como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela aprovação do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente
Filipe Modolo Siqueira
Data: 30/06/2022 11:03:29-0300
CPF: 213.578.718-30
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Presidente da Banca Examinadora

Grasieli Ramos

Examinador 1



Documento assinado digitalmente
Filipe Ivan Daniel
Data: 30/06/2022 11:04:04-0300
CPF: 003.517.459-55
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 2



Documento assinado digitalmente
Chrisney Cibelle da Luz Brito
Data: 01/07/2022 09:54:56-0300
CPF: 012.990.749-95
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aluno