

**UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO**

Marielle Bazzo Di Domênico

**EFETIVIDADE DA ADMINISTRAÇÃO  
DE H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> EM PACIENTES COM COVID-19  
EM TRATAMENTO DOMICILIAR: UM  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO  
CEGO**

Passo Fundo

2022

**Marielle Bazzo Di Domênico**

**EFETIVIDADE DA ADMINISTRAÇÃO  
DE H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> EM PACIENTES COM COVID-19  
EM TRATAMENTO DOMICILIAR: UM  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO  
CEGO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da UPF, para obtenção do título de Doutor em Odontologia – Área de Concentração em Clínica Odontológica, sob orientação do prof. Dr. **Pedro Henrique Corazza** e co-orientação do prof. Dr. **Kauê Collares**.

Passo Fundo

2022

Folha reservada para  
Ata de aprovação da Banca Examinadora

Observação:

Mantenha esta página no seu arquivo, imprimindo-a.  
Após, faça a substituição pela Ata de aprovação fornecida pela  
Secretaria para manter a correta numeração do seu trabalho.

Folha reservada para  
Ficha catalográfica

Observação:

Mantenha esta página no seu arquivo, imprimindo-a.  
Após, faça a substituição pela Ficha Catalográfica fornecida pela  
Secretaria para manter a correta numeração do seu trabalho.

## **BIOGRAFIA DO AUTOR**

### **Marielle Bazzo Di Domênico**

Nasceu em 17 de janeiro de 1995, na cidade de Ronda Alta, Rio Grande do Sul. Filha de Mauro Di Domênico de Fabiana Cassia Bazzo. Formou-se Cirurgiã-Dentista pela Faculdade Especializada na área da Saúde do Rio Grande do Sul (FASURGS) em março de 2017, possui atualização em Dentística com ênfase em estética pela mesma instituição. Mestre em Clínica Odontológica pela Universidade de Passo Fundo. Iniciou o Programa de Doutorado em Clínica Odontológica em abril de 2019 na Universidade de Passo Fundo (UPF), bolsista do programa CAPES com regime de dedicação exclusiva.

## AGRADECIMENTOS

A benção de viver é uma graça de Deus por isso Lhe agradeço eternamente.

Aos meus pais Mauro e Fabiana por me proporcionarem essa oportunidade, vocês foram fundamentais para que esse sonho se tornasse realidade, sem vocês nada seria possível, agradeço por todo incentivo e positividade em todos os momentos, serei eternamente grata. Às minhas irmãs Maiana e Marianne e ao meu irmão Guilherme pelo nosso companheirismo e amizade que deixaram tudo mais leve. A toda minha família e amigos que sempre me apoiaram e acreditaram em mim.

Ao meu orientador, professor Dr. Pedro Henrique Corazza, por ter confiado em mim, pela sua paciência, competência, profissionalismo, dedicação, por todos os conhecimentos transmitidos e principalmente pelo seu bom-humor e por sempre enxergar o lado positivo das coisas. Agradeço pelo incentivo e orientação nessa caminhada. Muito obrigada!

Ao professor Kauê Collares por todo conhecimento transmitidos e por sempre estar sempre disposto a colaborar com o nosso trabalho.

A nossa excelente equipe da pesquisa, Renan Brandenburg dos Santos, Ulysses Lenz, Vinícius Picoli Antunes, Vinicius Webber Godinho, Henrique Cesca e Thales Henrique Jincziwski Ponciano, sem seu empenho e dedicação essa pesquisa não teria acontecido! Muito obrigada!

A agência de fomento Capes (Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior) pela bolsa disponibilizada.

Ao Dr. Jeferson Steffanello Piccin e Dr. Charise Dallazem Bertol pela ajuda na obtenção das soluções da pesquisa.

Aos colegas e amigos que fiz no PPGodonto durante esses anos, obrigada pela agradável convivência, amizade e parceria.

Aos professores do PPGOdonto muito obrigada por todos os conhecimentos transmitidos.

A Faculdade de Odontologia da UPF e professores, foi muito bom poder aprender com vocês.

As secretárias do PPGOdonto por sempre estarem dispostas a nos ajudar.

A todos funcionários da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo que colaboraram com o bom andamento da nossa pesquisa.

A todos que fizeram parte e contribuíram com essa etapa da minha vida! Muito obrigada!

## SUMÁRIO

RESUMO .....	11
ABSTRACT .....	13
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	20
2.1 Novo coronavírus (SARS-CoV-2.....	20
2.1.1 Origem e conceitos.....	20
2.1.2 Variantes.....	23
2.1.3 Sintomas e características clínicas.....	24
2.1.4 Transmissão.....	28
2.1.5 Transmissão entre indivíduos que convivem no mesmo ambiente.....	33
2.1.6 Diagnóstico.....	37
2.1.7 Fases da COVID-19.....	41
2.1.8 Tratamento.....	42
2.1.9 Prevenção.....	43
2.1.10 Complicações e sequelas da Covid-19.....	45
2.1.11 Dados epidemiológicos.....	47
2.2 Peroxido de Hidrogênio (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ).....	49
2.2.1 Peróxido de Hidrogênio X SARS-CoV-2.....	57

3 PROPOSIÇÃO .....	67
4 MATERIAIS E MÉTODOS .....	68
4.1 Desenho do estudo.....	68
4.2 Participantes do estudo.....	69
4.3 Calculo Amostral.....	70
4.4 Critérios de elegibilidade.....	70
4.5 Treinamento dos pesquisadores.....	71
4.6 Randomização e Cegamento.....	72
4.7 Obtenção das soluções.....	73
4.8 Intervenções.....	74
4.8.1 Etapa 1: Contato com os participantes e entrega do material.....	74
4.8.2 Etapa 2: Acompanhamento dos participantes.....	76
4.8.3 Etapa 3: Testagem dos familiares.....	77
5 RESULTADOS .....	79
6 DISCUSSÃO.....	86
7 CONCLUSÕES.....	92
REFERÊNCIAS .....	94
ARTIGO I .....	111
APÊNDICES .....	1134

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características demográficas do pacientes, valor absoluto e porcentagem (%).....	81
<b>Tabela 2.</b> Frequência de sintomas em cada dia, valores absolutos e porcentagem (%).....	82
<b>Tabela 3.</b> Valor absoluto e taxa (%) de indivíduos sintomáticos no dia 0 que apresentaram alívio (mas não necessariamente eliminação completa) dos sintomas tosse, dificuldade para respirar e dor de garganta nos primeiros seis dias, a partir do dia 0.....	83
<b>Tabela 4.</b> Resultado dos testes dos familiares após o final da pesquisa.....	84
<b>Tabela 5.</b> Frequência de efeitos adversos em cada dia, valor absoluto e porcentagem (%).....	85

## RESUMO<sup>1</sup>

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da administração de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) na forma de gargarejo (1%) e spray nasal (0,5%) como tratamento auxiliar de pacientes com coronavírus. O estudo é um Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego, ocorreu na cidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. Para avaliação dos desfechos, foram utilizados 2 grupos: pacientes que buscaram atendimento (caso índice), testaram positivo para SARS-CoV-2, e foram liberados para tratamento domiciliar e familiares desses pacientes que testaram positivo. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos. Experimental: gargarejo com solução de  $H_2O_2$  a 1% e aplicação do spray nasal contendo  $H_2O_2$  a 0,5%. Controle: gargarejo com solução placebo e aplicação do spray nasal contendo solução placebo. Os familiares foram alocados para o mesmo grupo que o paciente índice. Os indivíduos foram contatados a cada 2 dias por 8 dias. Esse contato foi realizado por telefone ou mensagens instantâneas, o paciente foi questionado sobre a evolução dos sintomas e outras variáveis necessárias para avaliação dos desfechos. Após 7 dias do uso das soluções foi aguardado mais 6 dias e os familiares dos pacientes índices foram testados. 71 pacientes foram avaliados após a perda

de seguimento e exclusões, 45 alocados no grupo experimental e 26 no grupo controle. Os sintomas mais frequentes no dia 0 foram perda de paladar no grupo experimental (46,7%) e tosse para o grupo controle (53,7%). Não houve diferença na melhora de sintomas entre os pacientes que utilizaram a solução placebo e a solução com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 65 membros da família foram testados, após o término do tratamento, 61 (93,84%) tiveram resultados negativos. Os efeitos adversos mais relatados pelos participantes que usaram a solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foram ardência no nariz e ardência na garganta. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> não foi eficaz para o alívio dos sintomas de pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: Coronavírus, SARS-CoV-2, COVID-19, Peróxido de Hidrogênio.

---

<sup>1</sup>Marielle Bazzo Di Domênico

## ABSTRACT<sup>1</sup>

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of administering hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in the form of a gargle (1%) and nasal spray (0.5%) as an adjunctive treatment of patients with coronavirus. The study is a Double Blind Randomized Clinical Trial, took place in the city of Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil. To evaluate the outcomes, two groups were used: patients who sought care (index case), tested positive for SARS-CoV-2, and were released for home treatment and family members of those patients who tested positive. Patients were randomized into two groups. Experimental: gargling with a 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution and applying a nasal spray containing 0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Control: gargling with placebo solution and application of nasal spray containing placebo solution. Family members were allocated to the same group as the index patient. Subjects were contacted every 2 days for 8 days. This contact was made by telephone or instant messages, the patient was asked about the evolution of symptoms and other variables necessary for the evaluation of outcomes. After 7 days of using the solutions, another 6 days were waited and the relatives of the index patients were tested. 71 patients were evaluated after loss to follow-up and exclusions, 45 allocated to the

experimental group and 26 to the control group. The most frequent symptoms on day 0 were loss of taste in the experimental group (46.7%) and coughing for the control group (53.7%). There was no difference in the improvement of symptoms between patients who used the placebo solution and the solution with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 65 family members were tested, after the end of treatment, 61 (93.84%) had negative results. The most common adverse effects reported by participants who used the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution were burning in the nose and burning in the throat. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was not effective in relief of the symptoms of patients with COVID-19.

Keywords: Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Hydrogen Peroxide.

---

<sup>1</sup>Effectiveness of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> administration in covid-19 patients in home treatment: A Double-Blind Randomized Clinical Trial

# 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros graves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). O SARS-CoV-2 é um novo betaCoV pertencente ao subgênero do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (CHAN *et al.*, 2020). A origem do SARS-CoV-2 é atualmente desconhecida, provavelmente se originou de um animal. Análises genômicas sugerem que o SARS-CoV-2 evoluiu de uma cepa encontrada em morcegos (ANDERSEN *et al.*, 2020).

Depois de 2 anos desde seu surgimento na cidade de Wuhan, na China, o vírus SARS-CoV-2 continua infectando milhares de pessoas em todo o mundo. Muitos países, incluindo o Brasil, vem sofrendo novas ondas de contaminação devido a mutação do vírus. Dentre alguns motivos para esse crescimento exponencial, está sua grande capacidade de transmissão entre os indivíduos, por via direta (tosse, espirro e inalação de gotículas de saliva), e por via indireta (contato com alguma superfície contaminada) (LU *et al.*, 2020). Desde os primeiros dias de contato com os pacientes, o vírus

permanece nas vias aéreas superiores. De acordo com To *et al.* (2020), o SARS-CoV-2 é detectado na saliva de 91,7% (11 a cada 12) dos pacientes infectados.

O período médio de incubação do vírus é estimado em 5 dias (entre 2 e 7) (GUAN *et al.*, 2020; LAUER *et al.*, 2020). Geralmente, o sintoma mais prevalente é febre (78%), seguido de tosse (57%) e fadiga (31%); outros sintomas menos frequentes foram hiposmia (25%), dispneia (23%), mialgia (17%), calafrios (17%), respiração ofegante (17%), dor de cabeça (13%), dor de garganta (12%), artralgia (11%), vertigem / tontura (11%), confusão mental (11%) e diarreia (10%) (LAUER *et al.*, 2020). Existem algumas diferenças nos sintomas de acordo com cada variante.

A orofaringe e a nasofaringe estão intimamente relacionadas à transmissão e evolução da doença (HERRERA *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2020). Zou *et al.* (2020) analisaram a carga viral no nariz e na garganta de amostras obtidas de pacientes sintomáticos e assintomáticos. Cargas virais mais altas foram detectadas logo após o início dos sintomas, e as cargas eram maiores no nariz do que na garganta. De acordo com Herrera *et al.* (2020) a carga viral oral de SARS-CoV-2 foi associada à gravidade de COVID-19 e, portanto, uma redução na carga viral oral poderia estar associada a uma diminuição na gravidade da doença (WANG *et al.*, 2020a). Da mesma forma, uma diminuição da carga viral oral diminuiria a

quantidade de vírus expelido e reduziria o risco de transmissão, que é alto entre indivíduos do mesmo grupo familiar (KAMPF *et al.*, 2020).

Estudos recentes demonstraram que a liberação do vírus SARS-CoV-2 é maior durante os estágios iniciais da doença e ocorre principalmente no trato respiratório superior (TO *et al.*, 2020; WOLFEL *et al.*, 2020). As estratégias para reduzir o número de partículas virais infecciosas de SARS-CoV-2 em membranas mucosas, como por exemplo a mucosa bucal e nasal, através de sua remoção ou inativação, podem contribuir para a redução do risco de transmissão da Covid-19. Supondo que a garganta seja um local importante de replicação nos estágios iniciais (mesmo antes que os sintomas sejam aparentes), então o bochecho oral com agentes que podem danificar ou destruir a camada lipídica do vírus tem o potencial de reduzir a carga viral na orofaringe (O'DONNELL *et al.*, 2020).

O peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) em baixas concentrações vem sendo utilizado ao longo dos anos para diversos fins. Ele é comprovadamente eficaz na descontaminação de superfícies (OMIDBAKSH & SATTAR, 2006), sendo recentemente empregado na descontaminação de respiradores N95 para reutilização (CHENG *et al.*, 2020). No Brasil, o Peróxido de Hidrogênio 3% constitui um Medicamento de Notificação Simplificada (RDC ANVISA nro 199/2006). Em odontologia e

otorrinolaringologia, esse produto vem sendo empregado para clareamento dentário, agente antisséptico e de higienização (SHARMA *et al.*, 2019), sendo raras ou inexistentes as irritações da mucosa, mesmo após longos períodos de utilização (BOYD, 1989; CARUSO *et al.*, 2020). O peróxido de hidrogênio rompe as membranas lipídicas de alguns vírus por meio da ação dos radicais livres de oxigênio. Estudos relatam que o coronavírus 229E e outros vírus envelopados podem ser inativados em concentrações em torno de 0,5% (OMIDBAKHSI *et al.*, 2006). Caruso *et al.* (2020) sugeriram o uso de enxaguatório bucal com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> logo após o aparecimento dos primeiros sintomas, ou diagnóstico positivo para SARS-CoV-2, para desinfecção da cavidade oral, e lavagem nasal com spray duas vezes ao dia. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> também foi recomendado pela American Dental Association (ADA) como uma opção de enxágue pré-procedimento durante a pandemia de COVID-19.

A ação do peróxido de hidrogênio em alguns tipos de vírus pode justificar o uso bochechos com peróxido de hidrogênio também em pessoas infectadas; a solução pode diminuir a carga viral de suas gotículas respiratórias (KAMPF *et al.*, 2020). O peróxido de hidrogênio é seguro para uso em gargarejo ou como spray nasal: sua solução a 3% é comumente usada em otorrinolaringologia para tratar muitas doenças virais (MARSHALL *et al.*, 1995), concentrações moderadas estão presentes em bebidas, incluindo chá e café instantâneo

(HALLIWELL *et al.*, 2000). Algumas das vantagens do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> incluem fácil acesso, baixo custo e longo histórico em odontologia (CARUSO *et al.*,2020).

Tendo em vista a impossibilidade em atingir todos os indivíduos potencialmente contaminados de uma população, do ponto de vista logístico e financeiro, o presente estudo restringiu-se a indivíduos sintomáticos que buscavam atendimento para realização de testes em um local com contaminação comunitária, bem como os familiares residentes na mesma casa do indivíduo sintomático.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Novo coronavírus (SARS-CoV-2)

#### 2.1.1 Origem e conceitos

Doenças infecciosas emergentes e reemergentes são constantes desafios para a saúde pública mundial. Os coronavírus são uma grande família de vírus envelopados, comuns em muitas espécies diferentes de animais, incluindo camelos, gado, gatos e morcegos. Até o momento, são seis as espécies de Coronavírus conhecidas que causam doenças em humanos. Quatro dessas (229E, OC43, NL63 e HKU1) causam sintomas comuns de gripe em pessoas imunocomprometidas, e duas espécies (SARS-CoV e MERS-CoV) provocam síndrome respiratória aguda grave com taxas elevadas de mortalidade (CUI *et al.*,2020).

Os coronavírus são vírus de RNA de fita positiva com aparência semelhante a uma coroa sob um microscópio eletrônico. Os membros desta grande família de vírus podem causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas em diferentes espécies animais, incluindo camelos, bovinos, gatos e morcegos. Esses vírus podem atravessar as barreiras das espécies e causar, em

humanos, doenças que variam do resfriado comum a doenças mais graves, como MERS e SARS (LEI *et al.*, 2018).

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros graves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). O SARS-CoV-2 é um novo betaCoV pertencente ao subgênero do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (CHAN *et al.*, 2020). A origem do SARS-CoV-2 é atualmente desconhecida, mas provavelmente se originou de um animal. Análises genômicas sugerem que o SARS-CoV-2 evoluiu de uma cepa encontrada em morcegos. A comparação genômica entre a sequência humana do SARS-CoV-2 e os coronavírus animais conhecidos de fato revelou alta homologia (96%) entre o SARS-CoV-2 e o betaCoV RaTG13 de morcegos (ANDERSEN *et al.*, 2020).

Estruturalmente e filogeneticamente, o SARS-CoV-2 é semelhante ao SARS-CoV e ao MERS-CoV e é composto por quatro proteínas estruturais principais: spike, envelope, glicoproteína, nucleocapsídeo e membrana, juntamente com 16 proteínas não estruturais e proteínas acessórias (JIANG *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 entra nas células dos hospedeiros ligando a proteína spike aos receptores ACE2, que estão abundantemente no epitélio respiratório. Além do epitélio respiratório, os receptores

ACE2 também são expressos por outros órgãos, como o esôfago, células do miocárdio, células tubulares proximais do rim e células uroteliais da bexiga (XU *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2019, Wuhan, província de Hubei, China, tornou-se o centro de um surto de pneumonia de causa desconhecida, o que despertou intensa atenção não apenas na China, mas internacionalmente. Autoridades chinesas de saúde fizeram uma investigação imediata para caracterizar e controlar a doença, incluindo isolamento de pessoas com suspeita de ter a doença, monitoramento epidemiológico e clínico, coleta de dados de pacientes e desenvolvimento de procedimentos de diagnóstico e tratamento. Em 7 de janeiro de 2020, cientistas chineses isolaram um novo coronavírus de pacientes em Wuhan. A sequência genética do novo coronavírus permitiu o rápido desenvolvimento de testes de diagnóstico RT-PCR em tempo real em pontos de atendimento específicos para Covid 2019 (WANG *et al.*, 2020a).

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou oficialmente a epidemia de COVID-19 como uma emergência de saúde pública de interesse internacional. Em 1º de março de 2020, um total de 87.137 casos confirmados globalmente, 79.968 confirmados na China e 7.169 fora da China, com 2.977 mortes (3,4%) foram relatados pela OMS. Até o dia 11 fevereiro de 2022 404.910.528 casos de covid-19 foram confirmados no mundo, incluindo 5.783.776 mortes (<https://covid19.who.int/>).

### 2.1.2 Variantes

Como outros vírus de RNA, o SARS-CoV-2 é propenso à evolução genética com o desenvolvimento de mutações ao longo do tempo, resultando em variantes que podem ter características diferentes de suas cepas ancestrais. Com base na recente atualização epidemiológica da OMS, cinco variantes preocupantes foram identificados desde o início da pandemia, sendo elas: Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama(P.1), Delta (B.1.617.2) e Omicron (B.1.1.529) (OMS, 2021).

Alfa (B.1.1.7) foi descoberta no final de dezembro de 2020, foi relatada no Reino Unido (VOIZ *et al.*, 2021). Essa variante inclui 17 mutações no genoma viral. Destas, oito mutações estão na proteína spike. Mostrou uma afinidade aumentada da proteína spike para os receptores ACE 2, aumentando a ligação viral e a entrada nas células hospedeiras (WALENSKY *et al.*, 2021). Foi relatada como sendo 43% a 82% mais transmissível (DAVIES *et al.*, 2021a) e foi associada ao aumento da mortalidade (DAVIES *et al.*, 2021b).

A variante B.1.351, também conhecida como Beta resultou na segunda onda de infecções por COVID-19, foi detectada pela primeira vez na África do Sul em outubro de 2020 (TEGALLY *et al.*, 2021). Essa variante é relatada como tendo um risco aumentado de transmissão e neutralização reduzida por terapia com anticorpos

monoclonais, soros convalescentes e soros pós-vacinação (WANG *et al.*, 2021).

A terceira variante preocupante, a variante P.1 também conhecida como Gamma foi identificada em dezembro de 2020 no Brasil (MAGGI *et al.*, 2021) e abriga dez mutações na proteína spike (FARIA *et al.*, 2021). Pode ter neutralização reduzida por terapias com anticorpos monoclonais, soros convalescentes e soros pós-vacinação (WANG *et al.*, 2021).

Delta (B.1.617.2) é quarta variante preocupante, foi inicialmente identificada em dezembro de 2020 na Índia e foi responsável pela segunda onda mortal de infecções por COVID-19 em abril de 2021 na Índia e logo se espalhou pelo mundo (OMS 2021).

A quinta variante preocupante, Omicron (B.1.1.529), foi identificada pela primeira vez na África do Sul em 23 de novembro de 2021 (VAUGHAN, 2021). Essa variante mostra um aumento de 13 vezes na infectividade viral e é 2,8 vezes mais infecciosa que a variante Delta (CHEN *et al.*, 2021a).

### 2.1.3 Sintomas e características clínicas

O período médio de incubação para SARS-CoV-2 é estimado em 5.1 dias, e a maioria dos pacientes desenvolverá sintomas dentro de 11.5 dias após a infecção (LAUER *et al.*, 2020).

Estima-se que 17,9% a 33,3% dos pacientes infectados permanecerão assintomáticos (NISHIURA *et al.*, 2020).

Os sintomas da COVID-19 podem variar de um resfriado, a uma síndrome gripal (presença de um quadro respiratório agudo, caracterizado por, pelo menos dois dos seguintes sintomas: sensação febril ou febre associada a dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza) até uma pneumonia severa. Os sintomas mais comuns são: febre, tosse seca, cansaço. Sintomas menos comuns, mas presentes em muitos casos: dores e desconforto, dor de garganta, diarreia, conjuntivite, dor de cabeça, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. Sintomas graves: dificuldade de respirar ou falta de ar, dor ou pressão no peito e perda de fala ou movimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Em relação às características epidemiológicas e clínicas dos casos confirmados de Covid-19, na cidade de Wuhan, China, uma coorte retrospectiva de 41 pacientes demonstrou que 66% (27 pacientes) tiveram contato direto com um grande mercado de frutos do mar e animais. A idade média foi de 49 anos, com prevalência do sexo masculino. Foram considerados importantes sinais e sintomas da Covid-19: febre (98%), tosse seca (76%), dispneia (55%), mialgia ou fadiga (44%) e linfopenia (63%). Os idosos e aqueles com comorbidades (hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, doença cardiovascular),

desenvolveram rapidamente dificuldade respiratória aguda, choque séptico, acidose metabólica de difícil correção e disfunção de coagulação, levando à morte (HUANG *et al.*,2020).

Guan *et al.* (2020) extraíram os dados relativos a 1.099 pacientes com Covid-19 confirmado em laboratório de 552 hospitais em 30 províncias, regiões autônomas e municípios da China continental até 29 de janeiro de 2020. Os dados encontrados demonstraram que os sintomas mais comuns foram febre (43,8% na internação e 88,7% durante a internação) e tosse (67,8%). Na hospitalização, opacidade em vidro fosco foi o achado radiológico mais comum na tomografia computadorizada de tórax (56,4%). A linfocitopenia estava presente em 83,2% dos pacientes na internação. 67 pacientes necessitaram de ventilação mecânica (6,1%), incluindo 5% que foram internados na UTI, 2,3% que foram submetidos à ventilação mecânica invasiva e 1,4% que morreram.

Grant *et al.* (2020) realizaram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de determinar a prevalência de sintomas associados a COVID-19 em todo o mundo, 148 artigos foram incluídos, os quais compreendiam 24.410 adultos com COVID-19. A idade média dos pacientes era de 49 anos. Os artigos incluídos eram dos seguintes países: China, Reino Unido, Estados Unidos, Singapura, Itália, Austrália, Japão, Coreia e Holanda. O sintoma mais prevalente em pacientes com COVID-19 foi febre (78%).

Tosse foi o segundo sintoma mais prevalente (57%), seguido de fadiga (31%). Outros sintomas também foram observados, como baixa sensibilidade olfativa (hiposmia, 25%); falta de ar (dispneia, 23%); dor muscular (17%); calafrios (17%); chiado no peito (sibilo, 17%); dor de cabeça (13%); dor de garganta (12%); dor nas articulações (artralgia, 11%), vertigem/tontura (11%), confusão mental (11%) e diarreia (10%), entre outros menos prevalentes.

Um estudo epidemiológico brasileiro (SOUZA *et al.*, 2020) demonstrou que a maioria dos sintomas relatados por pacientes com COVID-19 hospitalizados foram tosse (85,2%), febre (79,6%) e dispneia (76,6%). Além disso, 68% dos indivíduos apresentavam hipóxia (saturação de O<sub>2</sub> <95%), refletindo a gravidade geral dos casos.

Uma metanálise de 212 estudos publicados compreendendo 281.461 indivíduos de 11 países/regiões relatou que o curso grave da doença foi observado em cerca de 23%, com uma taxa de mortalidade de cerca de 6%, em pacientes com COVID-19 (LI *et al.*, 2021).

Os Institutos Nacionais de Saúde (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2022) desenvolveram diretrizes clínicas para determinar a gravidade da doença:

- Infecção assintomática ou pré-sintomática: indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2 mas que não apresentam sintomas consistentes com COVID-19.

- Doença leve: indivíduos que apresentam algum dos vários sinais e sintomas de COVID-19 (por exemplo, febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, náusea, vômito, diarreia, perda de paladar e olfato), mas que não tem falta de ar, dispneia ou imagem torácica anormal.

- Doença moderada: indivíduos que apresentam evidência de doença respiratória inferior durante avaliação clínica ou imagem e que têm saturação de oxigênio  $\geq 94\%$  em ar ambiente ao nível do mar.

- Doença grave: indivíduos que apresentam saturação de oxigênio  $< 94\%$  em ar ambiente ao nível do mar, razão entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio  $< 300$  mm Hg, frequência respiratória  $> 30$  respirações/min, ou infiltrados pulmonares  $> 50\%$ .

- Doença Crítica: indivíduos com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

#### 2.1.4 Transmissão

Alguns vírus possuem um invólucro extra que funciona como a parede de uma célula, chamada membrana bilipídica, formada por lipídios e, eventualmente, algumas proteínas. O SARS-CoV-2 possui esse tipo de envelope viral, que é adquirido quando deixa a célula no processo de replicação. No SARS-CoV-2, a proteína do vírus, denominada Spike ou, proteína S, reconhece

a proteína Enzima Conversora de Angiotensina do tipo 2 (ACE-2), presente nas células do trato respiratório, que serve como receptor para o vírus. Por meio desse receptor, ele invade a célula e injeta seu ácido nucleico (RNA). A superfície do vírus é coberta de estruturas semelhantes a espinhos que o auxiliam na ligação com as células do hospedeiro. O vírus sequestra a maquinaria celular da célula, a partir desse momento ela passa a multiplicar as fitas de RNA e produzir as proteínas virais. Ao final do processo de replicação, ácidos nucleicos e proteínas são unidas dentro da célula, formando novas partículas virais, que acabam saindo dessa célula e repetindo o processo inicial (DPMI, UFJF, 2020, acesso em: <https://www.ufjf.br/>).

O SARS-CoV-2 é um vírus altamente transmissível. A transmissão principal ocorre através de gotículas que se originam quando uma pessoa infectada espirra ou tosse. A transmissão por contato com superfícies ou fontes contaminadas por gotículas, também é relevante, ao tocar essas superfícies e, subsequentemente, levar as mãos ao nariz, olhos ou boca (LAM *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020b). Apesar de ter sido detectado em outras amostras biológicas, incluindo urina e fezes, até o momento, não há relatos publicados de transmissão do SARS-CoV-2 por essas vias (WANG *et al.*, 2020b).

As vias de transmissão comuns do SARS-CoV-2 incluem transmissão direta (tosse, espirro e inalação de gotículas de saliva),

e transmissão de contato (contato com a via oral, nasal, ou mucosas oculares de alguma superfície contaminada) (LU *et al.*, 2020). Juntamente com a saliva, toda a mucosa das vias aéreas superiores é infectada em indivíduos positivos. Lui *et al.* (2016) estudou o vírus SARS-CoV, muito parecido com o SARS-CoV-2, em macacos. O SARS-CoV atravessou a mucosa através do trato respiratório em 2 dias, resultando em extensa infiltração e replicação viral limitada ao pulmão, e persistente nas vias aéreas superiores. Nos tecidos linfoides, essa disseminação ocorreu em 3 dias, e a disseminação sistêmica ocorreu em 7 dias. Segundo os autores, a mucosa humana constitui a primeira barreira para a entrada do vírus no organismo. Após a penetração dessa barreira, os vírus interagem com os macrófagos, linfócitos e LCs da mucosa, que formam a segunda linha de defesa do hospedeiro.

De acordo com Lauer *et al.* (2020), o período de incubação médio do novo coronavírus é de 5 dias, muito similar ao da SARS. Nesse estudo, 97,5% dos indivíduos que desenvolveram os sintomas, esses ocorreram dentro de 11,5 dias. Em aproximadamente 1% dos indivíduos os sintomas ocorreram após 14 dias de contato com o vírus. Dessa forma, o vírus pode permanecer por dias de forma assintomática no organismo do paciente, e ser transmitido pelas vias aéreas superiores antes e após os primeiros sintomas da infecção (RAOULT *et al.*, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde (2020) o período médio de incubação por coronavírus é de 5 dias, com intervalos que chegam a 12 dias. A transmissibilidade dos pacientes infectados por SARSCoV-2 é em média de 07 dias após o início dos sintomas. No entanto, dados preliminares sugerem que a transmissão pode ocorrer mesmo sem a manifestação de sinais e sintomas.

A região orofaríngea é o principal local de replicação e eliminação do vírus na doença COVID-19, tendo uma carga viral importante (WÖLFEL *et al* 2020). Expectorações da garganta são abundantes em partículas virais, que atingem o pico 5-6 dias após o início dos sintomas, e diminuem depois disso (TO *et al.*,2020). Muitos indivíduos assintomáticos apresentam níveis moderados de RNA viral detectável em sua orofaringe por pelo menos 5 dias, o que é semelhante a indivíduos com sintomas clínicos (ZOU *et al.*, 2020).

Herrera *et al.* (2020) realizaram uma pesquisa bibliográfica, até 30 de abril de 2020, com foco em SARS-CoV-2, COVID-19, cavidade oral e agentes antimicrobianos, devido a evidências científicas recentes que sugerem um papel relevante da cavidade oral na transmissão e patogenicidade da SARS-CoV-2. Os resultados encontrados demonstraram que a carga viral oral de SARS-CoV-2 foi associada à gravidade de COVID-19 e, portanto, uma redução na carga viral oral pode estar associada a uma diminuição na gravidade da doença. Da mesma forma, uma

diminuição na carga viral oral diminuiria a quantidade de vírus expelido e reduziria o risco de transmissão, uma vez que durante os primeiros 10 dias, o vírus se acumula principalmente na área nasal, oral e faríngea; o número de receptores da enzima ACE2 é maior nas glândulas salivares em comparação com os pulmões; e as gotas salivares representam a rota de transmissão mais relevante. Concluíram que enxaguatórios bucais antissépticos podem ser capazes de diminuir a gravidade de COVID-19 reduzindo a carga viral oral em indivíduos infectados e diminuindo o risco de transmissão, porém as evidências ainda são limitadas, pesquisas clínicas e pré-clínicas bem planejadas devem ser conduzidas para apoiar essas hipóteses.

Um estudo que avaliou a duração da viabilidade do vírus em objetos e superfícies mostrou que o SARS-CoV-2 pode ser encontrado em plástico e aço inoxidável por até 2-3 dias, papelão por até 1 dia, cobre por até 4 horas. Além disso, parece que a contaminação foi maior nas unidades de terapia intensiva (UTIs) do que nas enfermarias gerais, e o SARS-CoV-2 pode ser encontrado em pisos, mouses de computador, latas de lixo e corrimãos de leitos de doentes, bem como no ar até 4 metros de pacientes contaminados (GUO *et al.*, 2020).

Em relação a contaminação vertical, de mãe para filhos durante a gestação e parto, uma metanálise que incluiu 936 neonatos de mães com COVID-19 mostrou que a transmissão

vertical é possível, mas ocorre em uma minoria de casos (YEO *et al.*, 2020).

#### 2.1.5 Transmissão entre indivíduos que convivem no mesmo ambiente

A transmissão de humano para humano do SARS-CoV-2 ocorre principalmente entre membros da família, incluindo parentes e amigos que entraram em contato com pacientes ou portadores do vírus, mesmo assintomáticos (GUAN *et al.*, 2020).

Danis *et al.* (2020) investigaram a contaminação que aconteceu em um chalé (Les Contamines-Montjoie - French Alps) através do contato dos turistas hospedados com um hóspede que já estava contaminado pelo Covid- 19 (caso-índice). Entre os dias 25/01/2020 e 28/01/2020, o caso-índice ficou no chalé com outros 10 turistas britânicos adultos (apartamento 1) e uma família britânica de 2 adultos e 3 crianças, residentes na França (apartamento 2). Destes, 5 apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2 na França, 6 foram positivos no Reino Unido (incluindo o caso índice) e 1 na Espanha. Além disso, outros cinco turistas britânicos adultos ficaram hospedados no apartamento 1 do chalé depois que o caso índice foi embora. Em 15/02, 1 daqueles turistas adultos testou positivo enquanto estava em isolamento hospitalar na França. Com exceção de uma criança de 9 anos, todos os demais casos eram adultos. Os casos confirmados foram

entrevistados usando questionários sobre exposição e histórico clínico, características clínicas e seus contatos durante o período de seus sintomas clínicos. A transmissão ocorreu apenas dentro do ambiente do chalé, onde a taxa de contágio era muito alta. Concluiu-se, com esse estudo, que a aglomeração familiar permitiu a disseminação do vírus entre os hóspedes. Nesse aglomerado, 12 casos de Covid-19 (um assintomático) foram vinculados a um único caso de índice.

Wang *et al.* (2020) realizaram uma série de casos retrospectivos para obter dados sobre a transmissão secundária entre contatos familiares. Foram incluídos 85 pacientes infectados com SARS-CoV-2 e seus membros da família em Wuhan, deste modo, 85 famílias foram incluídas, uma família por paciente-índice. Os dados clínicos dos membros da família foram obtidos com a revisão de prontuários e registros laboratoriais. Os dados epidemiológicos, demográficos e de sintomas foram coletados através da comunicação direta com os pacientes-índice ou suas famílias. As características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais foram obtidas com formulários padronizados de coleta de dados. Como 7 pacientes-índice com corona vírus moravam sozinhos e não tiveram contatos próximos, 155 familiares distribuídos em 78 famílias foram avaliados. Dos 155 contatos domiciliares incluídos no estudo, 47 (30%) foram confirmados como infectados com SARS-CoV-2; 57 (37%)

apresentaram resultados negativos nos testes; 51 (33%) contatos domiciliares não foram testados com SARS-CoV-2 por serem assintomáticos durante o isolamento domiciliar de pelo menos duas semanas. Os resultados da pesquisa demonstram uma taxa de transmissão secundária de 30% entre os contatos domésticos com SARS-CoV-2 na cidade de Wuhan. A transmissão entre os membros da família é uma rota de transmissão importante, especialmente nas áreas com um número maior de pessoas residindo na mesma casa. Comparado com a transmissão comunitária, a transmissão entre os membros da família é mais perigosa para os idosos, pois eles tendem a ficar em casa. Os dados sobre a transmissão do SARS-CoV-2 nos contatos familiares ainda são limitados.

O surto de COVID-19 no navio de cruzeiro Princess Diamond ao largo da costa japonesa é um exemplo ideal de transmissão entre população limitada em local restrito. Em 3 de fevereiro de 2020, 10 pessoas foram inicialmente confirmadas como infectadas com SARS-CoV-2. A partir de 5 de fevereiro, as pessoas foram colocadas em quarentena em quartos próprios no navio por 2 semanas. Até 29 de fevereiro, 705 dos 3.700 passageiros e tripulação (19%) foram testados positivos com SARS-CoV-2. Essa taxa de infecção foi alcançada após um isolamento de 14 dias, o efeito do isolamento foi parcialmente

prejudicado pelo espaço limitado no navio (ROCKLÖV *et al.*, 202).

Os resultados publicados das três rodadas de pesquisas domiciliares por amostra probabilística no estado do Rio Grande do Sul (Epicovid19-RS) demonstraram que a soro prevalência foi de 0,048% (2/4.151; 95% CI = 0,006–0,174) em 11–13 de abril de 2020 (rodada 1), 0,135% (6 / 4.460; 95% CI = 0,049–0,293%) em 25– 27 de abril (rodada 2) e 0,222% (10 / 4.500; IC 95% = 0,107–0,408) em 9–11 de maio (rodada 3), com uma tendência de aumento significativo ao longo das pesquisas. Dois dos 18 indivíduos positivos moravam sozinhos e os 16 restantes tinham 39 familiares em seus domicílios. Destes, 37 foram testados e 13 (35,1%) foram positivos. Seis indivíduos positivos tinham pelo menos um membro da família positivo e 35% dos membros da família de todos os casos-índice positivos também tiveram resultados positivos (SILVEIRA *et al.*, 2020).

Os resultados de dois inquéritos sorológicos domiciliares sucessivos realizados em todo o país (HALLAL, 2020) demonstraram que quando um participante testou positivo, outros membros da família estavam contaminados, sendo que 21,6% dos participantes positivos tinham pelo menos um outro membro da família positivo na primeira pesquisa e 33% na segunda pesquisa. A prevalência de contágio foi maior para aqueles que vivem em

condições de aglomeração (em domicílios com seis ou mais pessoas).

#### 2.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico clínico é realizado pelo médico, que deve avaliar a possibilidade da doença, principalmente, em pacientes com a associação dos sinais e sintomas. O diagnóstico pode também ser realizado com exames tomográficos ou radiológicos em alguns casos. O diagnóstico laboratorial é o mais eficaz e o mais realizado. Podem ser de biologia molecular, (RT-PCR em tempo real) que diagnostica tanto a COVID-19, a Influenza ou a presença de Vírus Sincicial Respiratório (VSR) normalmente até o oitavo dia de início de sintomas; ou sorológico, que detecta, ou não, a presença de anticorpos em amostras coletadas a partir do oitavo dia de início dos sintomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O teste molecular, ou teste RT- PCR (Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction), é um teste de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em tempo real que verifica a presença de material genético do vírus, confirmando se a pessoa se encontra com COVID-19. Utilizam secreções respiratórias, coletadas por meio de swabs de orofaringe (garganta) ou nasofaringe (nariz). Pela sua alta sensibilidade e especificidade tem sido utilizado como “Padrão Ouro”, para diagnóstico de infecção na fase aguda (OMS, 2020; ANVISA, 2020). A sensibilidade do teste

de PCR depende de vários fatores que incluem a adequação da amostra, coleta técnica da amostra, tempo de exposição e origem da amostra. No entanto, a especificidade da maioria dos ensaios comerciais de PCR SARS-CoV-2 aprovados pela FDA é de quase 100%, desde que não haja contaminação cruzada durante o processamento da amostra (WIERSINGA *et al.*, 2020). A OMS recomenda para o diagnóstico, a realização da RT-PCR para o SARS-CoV-2 em todos os pacientes sintomáticos. Por ser um teste que detecta o material genético do vírus, é preciso que o vírus esteja presente no material testado durante a coleta. Isso faz com que a realização do PCR-RT seja indicada, preferencialmente, entre o 3º e 4º dia após os primeiros sintomas ou contado com pessoa infectada, podendo se estender até o 10º dia (OMS, 2020).

O método de teste de coronavírus antígeno também é utilizado, porém não estava disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) na cidade de Passo Fundo quando a pesquisa foi realizada. Os antígenos virais são proteínas com capacidade imunogênica, que podem ser detectadas diretamente por alguns ensaios laboratoriais. De maneira geral, esses testes apresentam um bom desempenho quando comparados com a técnica molecular de referência (RT-PCR). Os testes de antígeno SARS-CoV-2 são menos sensíveis, mas têm um tempo de resposta mais rápido em comparação com os testes de PCR molecular (GANDHI *et al.*, 2020), mas sua especificidade é igualmente alta. Os testes de

antígeno têm melhor desempenho no início da infecção sintomática por SARS-CoV-2, quando a carga viral é considerada mais alta. As vantagens dos testes baseados em antígenos são seu baixo custo e tempo de resposta rápido. Em casos sintomáticos, o antígeno é indicado, principalmente, a partir do início dos sintomas (1º ao 5º dia). Já nos casos de exposição ao coronavírus, a recomendação é de o paciente buscar o teste após o 5º dia de contato com quem teve um caso confirmado. O teste de antígeno é indicado para investigação de pacientes na fase aguda da doença, e leva pouco tempo para confirmar a presença do vírus no material coletado. Para essa avaliação também é retirada uma amostra de secreção do nariz e da garganta com o swab (Pan American Health Organization, disponível em: <https://www.paho.org/>).

Os testes sorológicos, por imune ensaio enzimático (teste Elisa) e por imune ensaio quimioluminescente (teste Clia) têm o objetivo de detectar anticorpos específicos contra a Covid-19 e, portanto, pode detectar se uma pessoa teve uma infecção recente (IgM) ou passada (IgG). Os testes sorológicos utilizam amostras de sangue, soro ou plasma (OMS, 2020; ANVISA, 2020). Testes sorológicos são aqueles que identificam a presença de anticorpos no material avaliado (que pode ser sangue, saliva ou catarro por exemplo) (OMS, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde, os testes rápidos apresentaram uma especificidade mínima de 94% para o anticorpo

IgM. Já a sensibilidade mínima foi de 85% para o IgM. Os testes rápidos são muito utilizados, são de fácil execução e conseguem dar resultados entre 10 e 30 minutos. A metodologia utilizada é chamada de imunocromatografia, que é a geração de cor a partir de uma reação química entre antígeno e anticorpo. Os resultados obtidos são chamados de IgM e IgG. A imunocromatografia para anticorpos (IgM e IgG) é indicada para exames a partir de pelo menos 8 dias após o início dos sintomas, o tempo que o corpo demora para produzir os anticorpos após o contato com o vírus, período chamado de janela imunológica. (OMS, 2020; ANVISA, 2020).

Castro *et al.* (2020) realizaram uma metanálise para descrever a precisão dos testes disponíveis para detectar COVID-19 no Brasil. Foram identificados 16 testes para detecção do COVID-19 cadastrados na plataforma online da ANVISA. Destes, onze testes detectam anticorpos IgM e / ou IgG contra SARS-CoV-2 N-Protein em soro humano, plasma, sangue total, três detectam o ácido nucléico (RNA) e dois detectam o antígeno (Ag) do SARS-CoV-2 em amostras nasofaríngeas e / ou orofaríngeas. Todos os testes consideraram os ensaios moleculares como o padrão ouro. Para a detecção de anticorpos IgM (oito testes; 951 amostras), as medidas de precisão diagnóstica combinadas (IC 95%) foram: sensibilidade = 82% (76-87); especificidade = 97% (96-98). Para a detecção de anticorpos IgG (oito testes; 1503 amostras), as

medidas de precisão diagnóstica combinadas (IC 95%) foram: sensibilidade = 97% (90-99); especificidade= 98% (97-99). Para a detecção de SARS-CoV-2 por antígeno ou ensaios moleculares em coletas nasofaríngeas e / ou orofaríngeas (quatro testes; 464 amostras), as medidas de precisão diagnóstica combinadas (IC 95%) foram: sensibilidade= 97% (85-99) e especificidade= 99% (77-100).

### 2.1.7 Fases da COVID-19

Embora os detalhes das respostas celulares não sejam totalmente conhecidos, um provável patogênese descreve três fases distintas da doença (MASON, 2020):

Fase de replicação viral: normalmente assintomática, inicia 1 a 2 dias após a contaminação pelo vírus. O SARS-CoV-2 se liga ao receptor das células epiteliais da cavidade nasal, iniciando sua replicação. Acontece propagação viral local, porém, a resposta imune inata é limitada. Nessa fase a carga viral é baixa, entretanto, os pacientes são infectantes, podendo o diagnóstico ser realizado pelo swab nasal (MASON, 2020).

A fase inflamatória ocorre nos dias subsequentes. O vírus migra para as vias aéreas condutoras e inicia a resposta imune inata, produzindo citocinas inflamatórias. A resposta imune inata pode melhorar as previsões sobre o curso da doença e necessidade de monitoramento mais agressivo (MASON, 2020).

Após isso ocorre a fase hiperinflamatória, se inicia então a hipóxia tecidual, com opacidade tipo vidro fosco a radiografia de pulmão, progredindo para Síndrome de Angústia Respiratória Aguda em 15%-20% dos indivíduos. O vírus chega às unidades de troca gasosa, infectando e destruindo os pneumócitos tipo II, geralmente nas áreas periféricas e subpleurais, resultando em dano alveolar difuso, com formação de membrana hialina rica em fibrina e levando a um ciclo de dano/reparo. O vírus se propaga, grande número de partículas virais é liberado e a maioria das células sofre apoptose e morre. A recuperação nessa fase exigirá vigorosa resposta imune inata e adquirida e regeneração epitelial. Por isso que os idosos são considerados grupo de risco, pela resposta imune diminuída, capacidade reduzida de reparar o epitélio e menor depuração mucociliar, permitindo que o vírus se espalhe mais rapidamente (MASON, 2020).

#### 2.1.8 Tratamento

No início da pandemia, o entendimento do COVID-19 e seu manejo terapêutico era limitado, atualmente devido aos intensos esforços de pesquisadores em todo o mundo, foram feitos progressos significativos, o que resultou no desenvolvimento de novas terapêuticas e desenvolvimento de vacinas. Uma variedade de opções terapêuticas estão disponíveis, incluindo medicamentos antivirais (por exemplo, molnupiravir, paxlovid, remdesivir),

anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 (por exemplo, bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab), medicamentos anti-inflamatórios (por exemplo, , dexametasona), agentes imunomoduladores (por exemplo, baricitinibe, tocilizumabe) estão disponíveis sob a Autorização de Uso de Emergência (EUA) emitida pela FDA ou sendo avaliados no tratamento de COVID-19 (COOPERSMITH *et al.*, 2021).

A utilidade clínica desses tratamentos é específica e baseia-se na gravidade da doença ou em certos fatores de risco. O curso clínico da doença COVID-19 ocorre em 2 fases, uma fase inicial quando a replicação do SARS-CoV-2 é maior antes ou logo após o início dos sintomas. Medicamentos antivirais e tratamentos baseados em anticorpos provavelmente serão mais eficazes durante esse estágio de replicação viral. A fase posterior da doença é impulsionada por um estado hiperinflamatório induzido pela liberação de citocinas e pela ativação do sistema de coagulação que causa um estado pró-trombótico. Medicamentos anti-inflamatórios, como corticosteroides, terapias imunomoduladoras ou uma combinação dessas terapias podem ajudar a combater esse estado hiperinflamatório do que as terapias antivirais (GANDHI *et al.*, 2020).

### 2.1.9 Prevenção

As recomendações de prevenção à COVID-19 são as seguintes:

1. Vacinação
2. Lave com frequência as mãos até a altura dos punhos, com água e sabão, ou então higienize com álcool em gel 70%.
3. Ao tossir ou espirrar, cubra nariz e boca com lenço ou com a parte interna do cotovelo.
4. Não tocar olhos, nariz, boca ou a máscara de proteção fácil com as mãos não higienizadas.
5. Mantenha distância mínima de 1 metro entre pessoas em lugares públicos e de convívio social. Evite abraços, beijos e apertos de mãos.
6. Higienize com frequência o celular, brinquedos das crianças e outros objetos que são utilizados com frequência.
7. Não compartilhe objetos de uso pessoal como talheres, toalhas, pratos e copos.
8. Mantenha os ambientes limpos e bem ventilados.
9. Evite circulação desnecessária nas ruas, estádios, teatros, shoppings, shows, cinemas e igrejas.
10. Se estiver doente, evite contato próximo com outras pessoas.
11. Durma bem e tenha uma alimentação saudável.
12. Recomenda-se a utilização de máscaras em todos os ambientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Além da importância de impor medidas de saúde pública e controle de infecção para prevenir ou diminuir a transmissão do SARS-CoV-2, o passo mais crucial para conter essa pandemia global é a vacinação. As vacinas utilizadas no Brasil atualmente são Comirnaty - Pfizer/Wyeth (RNA mensageiro sintético), Coronavac – Butantan (antígeno do vírus inativado), Janssen Vaccine - Janssen-Cilag (vetores de adenovírus sorotipo 26), Oxford/Covishield - Fiocruz e Astrazeneca (vetor adenovírus recombinante), Covaxin- Suspensa (vírus inativado) e Sptutinik-Rússia (Adenovírus D-26 D-5) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

#### 2.1.10 Complicações e sequelas da Covid-19

O COVID-19 pode ser considerada uma doença viral sistêmica com base em seu envolvimento em vários sistemas de órgãos principais. Pacientes com idade avançada e comorbidades como obesidade, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, doença cardiovascular, doença renal crônica, doença hepática crônica e condições neoplásicas correm o risco de desenvolver COVID-19 grave e suas complicações associadas. A complicação mais comum da doença grave de COVID-19 é a deterioração clínica progressiva ou súbita que leva à insuficiência respiratória aguda e/ou falência de múltiplos órgãos levando à morte (COOPERSMITH *et al.*, 2021).

Pacientes com COVID-19 podem apresentar risco aumentado de desenvolver complicações pró-trombóticas, como acidente vascular cerebral isquêmico e trombose arterial. (COOPERSMITH *et al.*, 2021). A insuficiência renal aguda também é uma manifestação extrapulmonar comum da COVID-19 e está associada a um risco aumentado de mortalidade (MARTINEZ-ROJAS *et al.*, 2020).

Complicações gastrointestinais, como isquemia intestinal, sangramento gastrointestinal, pancreatite, síndrome de Ogilvie, isquemia mesentérica e íleo grave são frequentemente observadas em pacientes hospitalizados com quadros graves de COVID-19 (KAAFARANI *et al.*, 2020).

Um estudo de metanálise de 14 estudos avaliando a prevalência de coagulação intravascular disseminada em pacientes hospitalizados com COVID-19 relatou que ela foi observada em 3% dos pacientes incluídos. Além disso, a condição foi associada a doença grave e foi um indicador de mau prognóstico (ZHOU *et al.*, 2021).

Em relação aos sintomas prolongados em pacientes que se recuperaram da infecção por COVID-19, um estudo de coorte de 1.773 pacientes realizado 6 meses após a hospitalização com COVID-19 demonstrou que a maioria exibia pelo menos um sintoma persistente: fadiga ou fraqueza muscular (63%, 1.038 de 1.655 pacientes), dificuldade para dormir (26%, 437 de 1.655

pacientes) e ansiedade (23%, 367 de 1617 pacientes). Pacientes com doença grave também tiveram um risco aumentado de problemas pulmonares crônicos (HUANG *et al.*, 2021).

Um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 236.379 pacientes relatou morbidade neurológica substancial (hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral isquêmico) e psiquiátrica (transtorno de ansiedade, transtorno psicótico), nos 6 meses após a infecção por COVID-19. Os riscos foram maiores, mas não limitados a, pacientes que tiveram COVID-19 grave (TAQUET *et al.*, 2021).

#### 2.1.11 Dados epidemiológicos

Os dados populacionais sobre a COVID-19 são essenciais para orientar as políticas. O estudo de Hallal *et al.* (2020) investigou a prevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 por cidade e de acordo com sexo, idade, grupo étnico e status socioeconômico, e comparar estimativas de soro prevalência com estatísticas oficiais sobre mortes e casos. Neste estudo transversal repetido, foi realizado dois inquéritos de soro prevalência em 133 cidades sentinelas em todos os estados brasileiros. A presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 foi avaliada usando um teste rápido sorológico, que detectava IgG e IgM. 25.025 participantes foram incluídos na primeira pesquisa (14 a 21 de maio de 2020) e 31.165 na segunda (4 a 7 de junho de 2020). Para as 83 (62%)

idades com tamanhos de amostra de mais de 200 participantes em ambas as pesquisas, a soro prevalência combinada aumentou de 1,9% para 3,1%. A prevalência em nível de cidade variou de 0% a 25,4% em ambas as pesquisas. 11 (69%) das 16 cidades com prevalência acima de 2,0% no primeiro levantamento localizavam-se em um trecho ao longo de 2.000 km do rio Amazonas na região norte. No segundo levantamento, foram encontradas 34 cidades com prevalência acima de 2,0%, que incluíam as mesmas 11 cidades amazônicas mais 14 da região nordeste, onde a prevalência estava aumentando rapidamente. Os níveis de prevalência foram mais baixos no Sul e Centro-Oeste, e intermediários no Sudeste, onde o nível mais alto foi encontrado no Rio de Janeiro. Na segunda pesquisa, a prevalência foi semelhante em homens e mulheres, mas um aumento da prevalência foi observado em participantes com idade entre 20-59 anos e aqueles que vivem em condições de aglomeração (aqueles que vivem em domicílios com seis ou mais pessoas). A prevalência entre os indígenas foi de 6,4% em comparação com 1,4% entre os brancos. A prevalência no quintil socioeconômico mais pobre foi de 3,7% em comparação com 1,7% no quintil mais rico. Puderam observar que a prevalência de anticorpos foi altamente heterogênea por região do país, com rápida escalada inicial no norte e nordeste do Brasil. A prevalência está fortemente associada à ascendência indígena e ao baixo nível socioeconômico.

Até o dia 11 de fevereiro de 2022 foram totalizados 404.910.528 casos confirmados de corona vírus, e 5.783.776 mortes pela doença no mundo. No Brasil até a mesma data 27.285.509 casos foram confirmados e 637.152 mortes no total, sendo 166.009 casos novos e 1.135 novas mortes no dia. No Rio grande do sul foram contabilizados 1.997.297 casos e 37.479 mortes. Na cidade de passo fundo foram registrados 52.449 casos e 750 óbitos, tendo 3.477 casos ativos da doença no dia 11 de fevereiro de 2022 (<https://covid.saude.gov.br>).

## **2.2 Peroxido de Hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

O peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), foi sintetizado pela primeira vez em 1.818 por Louis Jacques. Em solução aquosa, é conhecido comercialmente como água oxigenada, é um líquido claro, viscoso e poderoso oxidante. É instável e, quando perturbado, rapidamente se decompõe (através da enzima catalase, presente em nosso corpo), de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, em água (H<sub>2</sub>O) e oxigênio (O<sub>2</sub>) com liberação de calor. Deste modo, quando transformado em água e oxigênio pela catalase possui a capacidade de matar bactérias e vírus anaeróbicos, pois libera oxigênio puro, tendo a função de desinfetante oxidante (BROWN *et al.*,1947; GOLD, 1983).

A fórmula molecular do peróxido de hidrogênio é H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e seu peso molecular é 34.0128mol. Assim, a concentração molar da

solução de 30% de peróxido de hidrogênio é 880 mml/L (WALSH, 2000). Em uma revisão de literatura, Wash (2000) destaca que o contato direto e prolongado (30 minutos) de peróxido de hidrogênio com a mucosa pode causar irritação. Em concentrações ou tempos menores, há apenas alguns relatos isolados na literatura. Para ingestão acidental do peróxido de hidrogênio 3%, a dose letal em ratos foi de 90ml/kg. Os seres humanos possuem antioxidantes, moléculas que defendem o organismo da citotoxicidade do peróxido de hidrogênio e outros oxigênios reativos. Esses antioxidantes incluem ácido ascórbico (vitamina C), alfa-tocoferol (vitamina E), beta-caroteno, coenzima Q10 e oligoelementos, incluindo selênio e zinco. A nível celular, o peróxido de hidrogênio pode permear células rapidamente e inibir síntese de adenosina trifosfato (ATP) através dos caminhos de fosforilação glicolítica e oxidativa (mitocondrial). Quanto ao potencial carcinogênico, o autor cita que evidências convincentes de iniciação de tumor, atividades promotoras ou co-carcinogênicas do peróxido de hidrogênio em animais intactos não foram encontradas. Em um estudo citado na revisão, avaliando 59 pacientes ortodônticos por 18 meses, 25 deles receberam enxaguatório bucal contendo peróxido de hidrogênio 1,5% uma vez ao dia, associado à escovação mecânica. Especial importância foi dada à ocorrência de irritações na mucosa, ou manchas nos dentes ou na língua. O grupo com peróxido teve redução significativa nos locais com placa ou

gingivite, comparado ao grupo controle. Além disso, não houve irritações da mucosa ou colorações clinicamente significantes da língua ou dos dentes, indicando a segurança do regime de peróxido de hidrogênio (BOYD, 1989). Existem, assim, fortes evidências para a segurança de produtos com baixa concentração de peróxido de hidrogênio, mesmo usados diariamente por um período prolongado de tempo.

O peróxido de hidrogênio tem sido usado em odontologia sozinho ou em combinação com sais por mais de 70 anos. Estudos nos quais  $H_2O_2$  a 3% ou menos foram usados diariamente por até 6 anos mostraram efeitos irritantes transitórios ocasionais apenas em um pequeno número de indivíduos com ulceração preexistente, ou quando altos níveis de soluções de sal foram administrados simultaneamente. Em contraste, os agentes de branqueamento que empregam ou geram altos níveis de  $H_2O_2$  ou peróxidos orgânicos podem produzir toxicidade oral localizada após exposição prolongada, se manuseados incorretamente. As preocupações com a saúde potencial relacionadas ao uso prolongado de peróxido de hidrogênio foram levantadas, com base em estudos em animais. A partir de um único estudo usando o modelo de bolsa na bochecha de hamster, o  $H_2O_2$  a 30% foi referido como um cocarcinógeno na mucosa oral. Este (e mais recentes) estudos demonstraram que a 3% ou menos, nenhuma atividade cocarcinogênica ou efeitos adversos foram observados na bolsa da bochecha do hamster após

longa exposição ao H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Em pacientes, o uso prolongado de peróxido de hidrogênio diminuiu os índices de placa e gengivite. No entanto, a administração terapêutica de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para prevenir a doença periodontal exigiu acesso mecânico às bolsas subgengivais. Além disso, a cicatrização de feridas após a cirurgia gengival foi aumentada devido aos efeitos antimicrobianos do peróxido de hidrogênio administrado topicamente. Para a maioria dos indivíduos, os efeitos benéficos foram observados com níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acima de 1% (MARSHALL *et al.*, 1995).

Saravanamuttu (2020), em uma letter to editor, questionou a solução para bochecho comercialmente disponível para uso contendo 1,5% de peróxido de hidrogênio, sendo que o recomendado em estudo de 2015 (ROMESH *et al.*, 2015) é de 0,5%. No entanto, ao consultar o estudo em questão, os resultados positivos foram encontrados justamente na concentração de 1,5%. Nesse estudo, comprovou-se que a administração de peróxido de hidrogênio 1,5% associado à clorexidina previamente aos atendimentos odontológicos mostrou-se mais eficiente que apenas a clorexidina no combate a aerossóis infectados.

Recentemente, uma solução para bochecho foi lançada no mercado, tendo em sua composição oxigênio ativo, xilitol e lactoferrina, prometendo ação antibacteriana. Esse produto foi estudado por Cunha *et al.* (2019) em um ensaio clínico randomizado. Introduzindo o estudo, o autor discorre sobre o

peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), que é conhecido por sua capacidade de se dissociar espontaneamente em várias espécies reativas de oxigênio (ERO), por seus fortes efeitos de quimiotaxia nos leucócitos, por peroxidação lipídica das paredes celulares bacterianas e por perturbar a explosão respiratória de neutrófilos nos fluidos da ferida e, portanto, é considerado um amplo intervalo relevante e agente antibacteriano inespecífico. O objetivo do estudo foi investigar a eficácia antibacteriana e anti-inflamatória de dois dentifrícios comercializados de ação distintas contendo triclosan ou oxigênio ativo e lactoferrina em um modelo experimental de gengivite por 1, 12 e 18 semanas. Foram recrutados e triados alunos do primeiro ano da faculdade de odontologia. Os indivíduos que atenderam com sucesso aos critérios de inclusão receberam uma escova de dentes macia e plana (Colgate-Palmolive Company) e explicações detalhadas sobre o estudo. Os tecidos gengivais adjacentes a cada superfície dentária foram pontuados como: 0= ausência de inflamação; 1= inflamação leve com pequena mudança de cor e textura; 2= inflamação moderada, incluindo vermelhidão, edema e hipertrofia associada ao sangramento a sondagem; e 3= inflamação grave, caracterizada por vermelhidão e hipertrofia exibindo sangramento espontâneo. Foram utilizados evidenciadores de placa (solução Eviplac, Biodinamica-Ibiporã, PR, Brasil) para quantificar a placa dentária. Indivíduos pertencentes a o grupo Colgate Total (CT) receberam

um tubo de creme dental identificado como "A". Indivíduos pertencentes ao grupo BlueM (BM) receberam creme dental tubo identificado como "B", que continha 75 mL de BlueM® (peróxido de hidrogênio, perborato de sódio, mel, xilitol e lactoferrina). No período pré-clínico (W-1), antes da randomização, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Foi observada uma diminuição nos valores médios de inflamação e índice de placa imediatamente após a primeira semana de observação (W1), quando os participantes estavam escovando os dentes com TC ou BM; no entanto, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos experimentais. A contagem bacteriana total diminuiu significativamente após a utilização de técnicas de higiene bucal, para ambos os grupos. Não foram observadas diferenças significativas entre as eficácias antiplaca e antigengivite dos dois cremes dentais investigados ( $p > 0,05$ ) independentemente das condições da cultura (aeróbica ou anaeróbica) ou dos períodos de tempo (1, 12 e 18 semanas) investigados. O estudo demonstrou que os cremes dentais contendo oxigênio ativo e lactoferrina têm antiplaca comparável e eficácia antigengivite semelhante com cremes dentais contendo triclosan.

Ernstgård *et al.* (2012) avaliaram os efeitos agudos de vapores inalados de peróxido de hidrogênio em pessoas. Onze voluntários, seis mulheres e cinco homens, com idade média de 26 anos participaram do estudo. Os indivíduos foram expostos a

vapores de peróxido de hidrogênio a 0,5 e 2,2 ppm e ao oxigênio limpo como exposição de controle. Os sujeitos foram expostos por 2 h durante as condições de repouso enquanto estavam sentados em uma câmara de exposição com clima controlado. As classificações variaram consideravelmente, mas foram geralmente baixas e sem diferenças significativas entre as condições de exposição, embora as classificações olfato, irritação nasal e irritação na garganta mostrassem tendências a aumentar em 2,2ppm, mas não em 0 e 0,5 ppm. Não foram detectados efeitos adversos relacionados à exposição na função pulmonar, inchaço nasal, e frequência respiratória. Além disso, não foram observados efeitos claros nos marcadores de inflamação e coagulação. Os resultados do estudo sugerem que o peróxido de hidrogênio é levemente irritante a 2,2 ppm, mas não a 0,5 ppm.

Abd-Elghaffar *et al* (2016) investigaram a capacidade do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) de inativar irreversivelmente o vírus da raiva sem afetar sua antigenicidade e imunogenicidade, em camundongos, em busca de encontrar agentes inativadores alternativos seguros, eficazes e baratos. Os resultados demonstraram que  $H_2O_2$  3% inativou rapidamente uma cepa de vírus da raiva em 2h de exposição, sem afetar sua antigenicidade ou imunogenicidade. Nenhum vírus infeccioso residual foi detectado e a vacina inativada por  $H_2O_2$  mostrou-se segura e eficaz quando comparada com a mesma coleta de vírus inativada com o

agente inativador clássico  $\beta$ PL. Os camundongos imunizados com vírus da raiva inativado por  $H_2O_2$  produziram níveis suficientes de anticorpos e foram protegidos quando expostos novamente ao vírus.

Mesmo com todas as evidências expostas acima, a ANVISA cita, na Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA N° 04/2020 (“Orientações para Serviços de Saúde: Medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus”), que o uso prolongado de Peróxido de Hidrogênio é carcinogênico. Essa citação absurda está embasada em apenas um artigo (CONSOLARO *et al.*, 2011), publicado na Dental Press Journal of Orthodontics (IF 0,60). O artigo trata-se de uma revisão de literatura, com objetivo de relatar fundamentos para orientação de pacientes ortodônticos e como evitar os efeitos indesejáveis do uso de  $H_2O_2$ . Os efeitos adversos relatados pela revisão são queimaduras ou necrose, pelo efeito cáustico do peróxido de hidrogênio e participação como promotores ou co-carcinógenos na carcinogênese química bucal. Citam na revisão um estudo em animais (PIEROLI *et al.*, 2000) que avaliou o efeito carcinogênico dos agentes clareadores em hamsters, verificaram que quando aplicados isoladamente, os agentes clareadores não se revelavam carcinogênicos, ou seja, foram incapazes de iniciar um câncer bucal. O tempo de aplicação do produto foi de 20 semanas (140

dias). O peróxido de hidrogênio em uma célula normal não tem capacidade de induzir ou iniciar mutações que evoluam para uma neoplasia maligna. No mesmo experimento aplicou-se o peróxido de hidrogênio na mucosa bucal de outros hamsters, em dias alternados com o DMBA (imunossupressor e poderoso agente cancerígeno de laboratório), pelo mesmo período de tempo (20 semanas). Notou-se que houve um aumento considerável no número de animais com câncer bucal e no tamanho das lesões, maior do que no grupo de hamsters em que se aplicou apenas o DMBA. O resultado indicou que o peróxido de hidrogênio não inicia, mas estimula a proliferação da célula iniciada. Na revisão a principal preocupação do autor é sobre o uso indiscriminado de substâncias clareadores a base de  $H_2O_2$ , sem prescrição ou orientação e seus efeitos colaterais locais e sistêmicos, porém as concentrações de  $H_2O_2$  em géis clareadores (variam de 7% a 35%) são maiores do que a proposta pelo presente estudo (1% e 0,5%), bem como o tempo de 20 semanas.

### 2.2.1 Peróxido de Hidrogênio X SARS-CoV-2

Em comum com muitos vírus, como influenza e herpes simples, os coronavírus são cercados por uma camada de “gordura”, chamada de envelope lipídico, na qual as glicoproteínas de pico necessárias para infecção são inseridas. Isso significa que, além da estrutura que recobre o genoma do vírus, o chamado

capsídeo, ele tem um envelope, uma bicamada lipídica onde ficam as proteínas que vão fazer a interação com as membranas das nossas células para nos infectar (GERL *et al.*, 2012). É amplamente conhecido que interferir com o envelope lipídico representa uma estratégia virucida para atingir muitos coronavírus (KAMPF *et al.*, 2020).

O peróxido de hidrogênio causa a ruptura das membranas lipídicas induzida por radicais livres de oxigênio. Estudos relatam que o coronavírus 229E e outros vírus envelopados podem ser inativados em concentrações em torno de 0,5% (KAMPF *et al* 2020; OMIDBAKHSI *et al* 2006). Embora concentrações mais altas de peróxido de hidrogênio (> 5%) indiquem danos aos tecidos moles e duros, dentro da faixa de concentrações usadas em enxaguatórios bucais para clareamento em 1-3%, poucos danos são relatados (WALSH, 2000).

Kampf *et al.* (2020) revisaram a literatura sobre todas as informações disponíveis sobre a persistência de coronavírus humanos e veterinários em superfícies inanimadas, bem como estratégias de inativação com agentes usados para desinfecção química. A análise de 22 estudos revelou que coronavírus humanos, como coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) ou coronavírus humanos endêmicos (HCoV) podem persistir em superfícies inanimadas como metal, vidro ou

plástico por até 9 dias, mas pode ser eficientemente inativado por procedimentos de desinfecção de superfície com 62-71% de etanol, 0,5% de peróxido de hidrogênio ou 0,1% de hipoclorito de sódio em 1 minuto. Outros agentes biocidas, como 0,05 e 0,2% de cloreto de benzalcônio ou 0,02% de digluconato de clorexidina, são menos eficazes.

Alguns estudos vêm avaliando a eficácia do peróxido de hidrogênio na descontaminação de equipamentos de proteção individual (EPI) utilizados por profissionais da área da saúde, como por exemplo respiradores N95, a descontaminação tem o objetivo de aumentar a vida útil do material, já que, devido a situação mundial, os recursos estão limitados. Atualmente, os únicos processos de desinfecção para respiradores N95 aprovados pelo FDA usam a desinfecção com peróxido de hidrogênio vaporizado (VHP). O processo é reproduzível e escalável podendo ser implementado em um grande sistema de saúde (GROSSMAN *et al.*, 2020). Os resultados de Cadnum *et al.* (2020) demonstraram que uma câmara de desinfecção de alto nível usando gotículas submicrômicas de ácido peracético e peróxido de hidrogênio foi substancialmente mais eficaz na descontaminação de respiradores N95, comparados à luz ultravioleta-C (UV-C), e ao calor seco a 70 ° C por 30 minutos, que tiveram eficácia limitada (CADNUM *et al.*, 2020). Steinberg *et al.* (2020) realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre a descontaminação da máscara N95

e testes subsequentes para a integridade da filtragem da máscara e vedação facial. Os resultados obtidos revelaram que o aquecimento da máscara (65-80° C a 50-85% de umidade relativa por 20-30 min) e o tratamento com peróxido de hidrogênio vaporizado são os mais apoiados pela literatura para fornecer descontaminação viral consistente sem comprometer a vedação da máscara e a eficiência da filtração.

Em vista da alta transmissibilidade pela saliva, a “National Health Commission of the People’s Republic of China” elaborou uma série de medidas para atendimento odontológico de pacientes infectados. Dentre elas, destaca-se o bochecho por 1 minuto com algum agente oxidativo, como o peróxido de hidrogênio ou povidona 0,2%. Como o vírus é sensível à oxidação, essa medida propõe a redução viral na carga de saliva (PENG *et al.*, 2020).

Burke *et al.* (2009) testou a eficácia de algumas soluções utilizadas para desobstruir a tuba timpânica bloqueada com coágulo sanguíneo. O estudo foi realizado em modelos de orelhas, em laboratório. Dentre as soluções testadas, vinagre e peróxido de hidrogênio a 3% foram mais eficazes do que as gotas de antibióticos na eliminação de coágulos bloqueadores.

Meister *et al.* (2020) testaram a atividade virucida de 8 anti-septicos orais disponíveis comercialmente com base em diferentes compostos ativos usando um teste de suspensão quantitativo com 3 cepas isoladas de diferentes SARS-CoV-2 misturados com uma

substância interferente que mimetiza uma secreção respiratória. As substâncias testadas foram: *Cavex Oral Pre Rinse* ( $H_2O_2$ ); *Chlorhexamed Forte* (Digluconato de Clorexidina); *Dequonal* (Cloreto de desqualínio, cloreto de benzalcônio); *Dynexidine Forte 0.2%* (Digluconato de Clorexidina); *Iso-Betadine* (Iodo povidona); *Listerine* (Etanol, óleos essenciais); Octenident (Dicloridrato de Octenidina) e *ProntOral* (Poliaminopropil biguanida). Todas as soluções tiveram alguma redução da atividade virucidas, porém três das 8 formulações, incluindo *Dequonal*, *Iso-Betadine* e *Listerine* reduziram significativamente a infecciosidade viral.

Brida *et al.* (2020) avaliaram a inativação *in vitro* do SARS-CoV-2 com peróxido de hidrogênio e iodopovidona em concentrações e tempos de contato clinicamente recomendados. O iodopovidona foi testado em concentrações de 0,5%, 1,25% e 1,5%, e  $H_2O_2$  foi testado em concentrações de 3% e 1,5%. Etanol e a água foram avaliados em paralelo como controles padrão positivo e negativo. Todas as amostras foram testadas em períodos de contato de 15 segundos e 30 segundos. O vírus sobrevivente de cada amostra foi então quantificado por ensaio de diluição de ponto final padrão e o valor de redução logarítmica de cada composto em comparação com o controle negativo foi calculado. Após os tempos de contato de 15 e 30 segundos, o iodopovidona, em todas as 3 concentrações de 0,5%, 1,25% e 1,5%, inativou completamente o SARS-CoV-2. Já as soluções de  $H_2O_2$  nas concentrações de 1,5%

e 3,0% apresentaram atividade virucida mínima após 15 segundos e 30 segundos de tempo de contato.

Gottsauer *et al.* (2020) O SARS-CoV-2 investigaram os efeitos de um enxaguatório bucal com peróxido de hidrogênio a 1% na redução da carga intraoral de SARS-CoV-2. Doze dos 98 pacientes hospitalizados positivos para SARS-CoV-2 inicialmente triados foram incluídos neste estudo. A carga viral intraoral foi determinada por RT-PCR na linha de base, após isso os pacientes tiveram que gargarejar 20 mL de peróxido de hidrogênio a 1% por 30 s. Após 30 min, um segundo exame de carga viral intraoral foi realizado por RT-PCR. Dez dos 12 pacientes positivos para SARS-CoV-2 inicialmente incluídos completaram o estudo. O bochecho com peróxido de hidrogênio não levou a redução significativa da carga viral intraoral. Puderam concluir que o enxaguatório bucal com peróxido de hidrogênio a 1% não reduz a carga viral intraoral em indivíduos positivos para SARS-CoV-2. No entanto, a cultura do vírus não forneceu nenhuma indicação sobre os efeitos do enxaguatório bucal na infectividade das cópias de RNA detectadas.

Cervantes *et al.* (2021) relataram uma série de casos consecutivos de vinte e três pacientes com COVID-19 e vinte e oito cuidadores na área metropolitana da Cidade do México que receberam um tratamento de telemedicina medicina complementar e alternativa com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> administrado por via oral (PO, a uma concentração de 0,06%), enxágue oral (enxaguatório bucal, 1,5%)

e / ou nebulização (0,2%). Os autores relataram a resposta dos pacientes com COVID-19 e seus cuidadores. Os sintomas mais comuns foram tosse, dores de cabeça e fraqueza. Febre esteve presente em 4 pacientes (36%) enquanto pneumonia foi diagnosticada em 2 pacientes. Os pacientes se recuperaram principalmente bem, relatando se sentir "completamente melhor" em 9,5 dias em média. Dois (9%) foram hospitalizados antes de ingressar no estudo e um não se recuperou totalmente. A sintomatologia melhorou principalmente em 2 a 11 dias e completamente melhor em 3 a 15 dias na maior parte. Pacientes relataram frequentemente náuseas e às vezes tonturas ou vômitos relacionados ao tratamento oral. Nenhum dos vinte e oito cuidadores em contato próximo com os pacientes relatou contrair COVID-19.

Chaudhary *et al.* (2021) recrutaram 201 pessoas assintomáticas, pré-sintomáticas, pós-sintomáticas e sintomáticas e mediram a carga viral de SARS-CoV-2 na saliva não estimulada usando o PCR. Posteriormente, os autores induziram 41 pessoas sintomáticas a um estudo randomizado triplo-cego e as instruíram a bochechar com solução salina, peróxido de hidrogênio a 1%, clorexidina 0,12% ou iodopovidona 0,5% por 60 segundos. Os autores mediram a carga viral 15 e 45 minutos após o enxágue. SARS-CoV-2 salivar foi detectado em 23% dos participantes assintomáticos, 60% dos pós-sintomáticos e 28% dos pré-

sintomáticos. Nem a taxa de transporte nem a carga viral se correlacionaram com a sintomatologia, idade, sexo, raça ou etnia de COVID-19. Todos os 4 enxaguatórios bucais diminuíram a carga viral em 61% a 89% em 15 minutos e em 70% a 97% em 45 minutos. Os autores concluíram que pessoas não sintomáticas podem apresentar risco de transmissão do vírus, e os bochechos são meios simples e eficazes de reduzir esse risco.

O estudo clínico randomizado piloto de Eduardo *et al.*, (2021) investigou se três tipos de enxaguatório bucal com soluções contendo 0,075% de cetilpiridínio cloreto mais 0,28% de lactato de zinco (CPC þ Zn), 1,5% de peróxido de hidrogênio (HP) ou 0,12% de gluconato de clorexidina (CHX) reduzem a carga viral da SARS-CoV-2 na saliva em diferentes momentos. Sessenta pacientes positivos para SARS-CoV-2 foram recrutados e divididos aleatoriamente em um grupo de placebo (enxágue oral com água destilada) e outros grupos de acordo com o tipo de enxaguatório bucal. Amostras de saliva foram coletadas dos participantes antes do enxágue (T0), imediatamente após o enxágue (T1), 30 min após o enxágue (T2) e 60 min após o enxágue (T3). A carga viral salivar de SARS-CoV-2 foi medida por ensaios RT-PCR. A lavagem com HP e CPC þ Zn resultou em melhores reduções de carga viral, em T1. Embora o grupo CPC þ Zn manteve uma em T3, esta tendência não foi observada para HP. O enxaguatório HP resultou em um redução significativa na carga

viral SARS-CoV-2 até 30 min após o enxágue. O enxaguatório bucal CHX reduziu significativamente a carga viral em T1, T2 e T3. O antisséptico bucal com CPC p Zinco e CHX resultou em reduções significativas da carga viral do SARS CoV-2 na saliva até 60 minutos após o enxágue, enquanto o antisséptico bucal HP resultou em uma redução significativa 30 minutos após o enxágue.

Chen *et al* (2021b) realizaram uma revisão para avaliar a influência de enxaguatórios bucal na a potencial redução da carga viral de pessoas contaminadas pelo SARS-CoV-2 com base na literatura disponível. Os artigos incluídos afirmam que o principal mecanismo da redução de carga viral seria pela destruição do envelope viral. Alguns estudos clínicos incluídos demonstraram que a iodopovidona, iodo de cetilpiridínio, peróxido de hidrogênio e clorexidina reduziram a carga orofaríngea de SARS-CoV-2. Após a revisão os autores observaram que os enxáguaes podem reduzir a carga viral, porém, puderam concluir que iodopovidona e iodo de cetilpiridínio mostram um potencial maior para reduzir a carga orofaríngea de SARS-CoV-2.

Um “letter do editor” foi publicado no início da pandemia na “Infection Control & Hospital Epidemiology” (CARUSO *et al.*, 2020) sugerindo que, após o início dos primeiros sintomas ou do diagnóstico positivo para SARS-CoV-2, o paciente realize bochecho com peróxido de hidrogênio 3% (10 vol) três vezes ao dia, para desinfecção da cavidade oral, e lavagem nasal com spray,

2 vezes ao dia. O peróxido de hidrogênio é considerado seguro pela literatura e já utilizado amplamente na odontologia e na otorrinolaringologia.

## **3 PROPOSIÇÃO**

### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a eficácia da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (1%) e spray nasal (0,5%) como tratamento auxiliar de pacientes infectados com o novo coronavírus e seus familiares.

### **3.2 Objetivos específicos**

Avaliar a eficácia da administração  $H_2O_2$  na forma de gargarejo (1%) e spray nasal (0,5%) em pacientes que testaram positivo para Covid-19 e foram liberados para permanecerem em isolamento domiciliar, na redução dos sintomas febre, tosse, perda de olfato, perda de paladar, dificuldade em respirar, dor de garganta e dor no corpo. A hipótese testada é de que o  $H_2O_2$  reduz os sintomas relacionados à Covid-19 nos pacientes infectados;

Avaliar a eficácia da administração de  $H_2O_2$  na forma de gargarejo (1%) e spray nasal (0,5%) na redução da contaminação dos familiares do paciente. A hipótese testada é de que o  $H_2O_2$  reduz a contaminação dos familiares do paciente positivo para Covid-19.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

O estudo é um Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego, controlado por placebo, de grupo paralelo. Ocorreu na cidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. O delineamento do estudo e fase de testes de solução experimental iniciou em maio de 2020. A fase experimental ocorreu entre os dias 26 de junho de 2020 a 25 de novembro de 2020. De acordo com os dados epidemiológicos da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul ([coronavirus.rs.gov.br/informe-epidemiológico](https://coronavirus.rs.gov.br/informe-epidemiologico)), a partir do início de junho de 2020 ocorreu aumento expressivo da incidência de casos confirmados, hospitalizações e óbitos por COVID-19. Até a semana epidemiológica 47 (25/11/2020), ocorreram 43.035 casos, 23.954 hospitalizações confirmados para COVID-19 e registraram-se 6.618 óbitos pela doença. Em 37% das hospitalizações por COVID-19 as pessoas internaram em UTI e em 22% utilizaram ventilação mecânica, a letalidade hospitalar da COVID-19 foi de 27% no estado. As Regiões COVID-19 Passo Fundo, Porto Alegre, Santo Ângelo e Canoas apresentaram as maiores incidências cumulativas de hospitalizações. Surtos tiveram impacto na propagação da doença nestas regiões. A cidade de Passo Fundo

também apresentava maior densidade de incidência de casos confirmados nesse período. Além disso, no período em que foi realizada pesquisa a vacinação ainda não tinha sido implementada no Brasil.

A pesquisa teve participação de pesquisadores da Universidade de Passo Fundo (promotora do estudo), com suporte do Hospital das Clínicas (HC) e da Prefeitura Municipal de Passo Fundo. Foram utilizados grupos de pacientes com Covid-19 em tratamento domiciliar e seus familiares. O estudo foi encaminhado e aprovado pela Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa (CONEP), Número do Parecer: 4.071.153 (apêndice 1). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-6sx3sz).

## **4.2 Participantes do estudo**

Para avaliação dos desfechos, foram utilizados 2 grupos de amostras.

- Pacientes índice: Pacientes que buscaram atendimento (caso índice), testaram positivo para SARS-CoV-2, e foram liberados para tratamento domiciliar (N=71).

- Familiares: Familiares de pacientes que testaram positivo e foram liberados para tratamento domiciliar. Todos os familiares que residem na mesma casa do indivíduo foram incluídos no estudo, independente se apresentam sintomas ou não. Estima-se

que, a cada indivíduo que busca atendimento, testa positivo e é liberado, existam mais 2 vivendo na mesma casa. A média de moradores por domicílio em Passo Fundo é de 3.21 pessoas, de acordo com o Censo Demográfico, IBGE, 2010. (N=71)

### **4.3 Calculo Amostral**

O desfecho primário deste estudo foi o risco absoluto de redução de sintomas após 8 dias do diagnóstico do coronavírus. Para o cálculo amostral, os riscos absolutos foram obtidos através de um estudo piloto com 14 pacientes onde 73% dos indivíduos do grupo intervenção e 33% do grupo placebo apresentaram uma redução dos sintomas do novo coronavírus após 8 dias. Para ser capaz de detectar essa diferença de 40% entre o placebo e o grupo de referência, um total de 30 pacientes por grupo seriam necessários para atingir um poder de 80% com uma significância bilateral de 5%.

### **4.4 Critérios de elegibilidade**

*Para o caso índice:*

- Ter testado positivo para SARS-CoV-2 – Teste RT-PCR ou sorológico. No caso do teste sorológico, o paciente deveria estar positivo para IgM. Pacientes positivos apenas para IgG foram excluídos;
- Ter recebido o diagnóstico positivo há menos de três dias;

- Não ser fumante;
- Estar em tratamento domiciliar,
- Possuir capacidade física para realizar gargarejo e aplicar o spray nasal por conta própria;
- Possuir sintomas moderados ou leves de problemas respiratórios, ou não apresentar sintomas respiratórios;
- Aceitar participar do estudo;
- Assinar o TCLE.

*Para familiares do caso índice:*

- Morar na mesma residência do indivíduo que testou positivo para SARS-CoV-2;
- Não estar hospitalizado, nem mesmo ter procurado atendimento hospitalar com sintomas sugestivos de Covid-19 previamente ao caso índice;
- Não ter testado positivo para Covid-19 antes do caso índice;
- Possuir capacidade física para realizar gargarejo e aplicar o spray nasal por conta própria;
- Possuir sintomas moderados ou leves de problemas respiratórios, ou não apresentar sintomas respiratórios;
- Aceitar participar do estudo;
- Assinar o TCLE.

#### **4.5 Treinamento dos pesquisadores**

Previamente aos procedimentos foram realizados treinamentos de forma síncrona, onde foi estabelecido um protocolo de abordagem. Um guia de procedimentos e abordagem foi criado e estava disponível para consulta quando necessário. Durante o processo todas as dúvidas eram consultadas e esclarecidas com o coordenador da pesquisa. Os treinamentos ocorreram de maio a julho de 2020.

#### **4.6 Randomização e Cegamento**

Após o estabelecimento dos fatores de elegibilidade, os pacientes foram sorteados para pertencerem a um dos dois grupos, experimental ou placebo, sem propiciar nenhuma possibilidade de previsão da alocação. Cada grupo teve letras específicas para sua representação (A, B, C, D, E F).

Foi gerada uma lista de randomização através de um site de randomização (<https://www.random.org/>). A lista de randomização foi transferida para envelopes individuais, lacrados, opacos e não translúcidos (pardos), que foram repassados à equipe pesquisadora, contendo dentro deles a letra referente a cada grupo. Após testar positivo para SARS-CoV-2, cada participante foi sorteado pelo pesquisador. Os participantes não tinham a informação de qual grupo pertenciam, da mesma forma que os pesquisadores responsáveis por distribuir a solução para os pacientes. O grupo eleito para o

paciente, após a randomização, foi o mesmo grupo eleito para os familiares que moram na mesma residência.

O farmacêutico responsável por manipular a solução e um pesquisador do estudo, que não estava envolvido na distribuição, tiveram conhecimento das letras equivalentes a cada grupo. O farmacêutico preparou as embalagens contendo os tratamentos apropriados, peróxido de hidrogênio ou solução placebo, todos com igual aparência, diferenciados apenas pela letra equivalente ao grupo. Assim, tanto os participantes como os pesquisadores responsáveis por distribuir a solução e estatístico foram cegados.

#### **4.7 Obtenção das soluções**

Inicialmente foram realizados testes de diluição para obter uma solução com sabor e pH adequados. Foi realizado também um estudo piloto para avaliar os possíveis efeitos adversos das soluções.

Para obtenção do gargarejo, foi realizada a diluição do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% 10vol (pH= 3,40), para obtenção da solução com concentração de 1%. Um litro de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foi diluído em 2 litros de água deionizada (água desmineralizada da osmose), e acrescentado 20 ml de essência – extrato fluído de menta piperina (0,66%; 0,33% de álcool), obtendo um pH= 4,33 e uma solução com concentração de 1% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Para a solução de spray nasal do grupo experimental, 100 ml da solução do gargarejo foi diluída em 100 ml de água

deionizada (pH=4,55), obtendo uma solução com concentração de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 0,5%. Para a solução de gargarejo placebo, a cada 3 litros de água deionizada, era acrescentado 20 ml da mesma essência utilizada na solução experimental. Para o spray nasal do grupo placebo, 100 ml da solução de placebo do gargarejo foi diluída em 100 ml de água deionizada.

Os frascos foram lavados com água deionizada e foi realizada a ambientação com a própria solução. Após isso os frascos foram etiquetados de acordo com cada grupo.

## **4.8 Intervenções**

### 4.8.1 Etapa 1: Contato com os participantes e entrega do material

Imediatamente após o resultado positivo do teste, cada paciente foi convidado a participar do estudo por uma pessoa responsável da Vigilância Epidemiológica de Passo Fundo, através de ligação telefônica ou mensagem instantânea. Caso aceitasse participar o contato era encaminhado para um pesquisador responsável. Esse pesquisador era responsável por entrar em contato com os pacientes através do telefone obtido pelo funcionário da vigilância epidemiológica, verificar se ele se encaixava nos critérios de elegibilidade, explicar o estudo para o participante, anotar todos os dados dele e de seus familiares aptos

a participar da pesquisa e orientar quanto a utilização do bochecho e spray nasal. Os pesquisadores foram treinados para realizar essa abordagem inicial.

Após isso, os materiais foram entregues aos participantes por pessoas envolvidas na pesquisa. Os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice 2) foram enviados por meio digital ou juntamente com o kit com o bochecho e spray nasal. Os dados dos participantes foram anotados em fichas específicas para o paciente índice (apêndice 3) e para o familiar (apêndice 4).

Os grupos foram os seguintes:

- Experimental: Gargarejo por 30 segundos, 3 vezes ao dia, por 7 dias, da solução de Peróxido de Hidrogênio 1% associado a essência de menta (para melhorar suas propriedades organolépticas). Aplicação de uma dose em cada narina, 2 vezes ao dia, por 7 dias, de spray nasal contendo Peróxido de Hidrogênio a 0,5% (n=45).

- Controle (placebo): Gargarejo por 30 segundos, 3 vezes ao dia, por 7 dias, da solução placebo contendo essência de menta (para melhorar suas propriedades organolépticas), semelhante ao grupo experimental. Aplicação de uma dose em cada narina, 2 vezes ao dia, por 7 dias, de spray nasal contendo água destilada (n=26).

Os familiares dos indivíduos randomizados nas duas intervenções receberam o mesmo tratamento do paciente índice. Os

indivíduos da família com diagnóstico positivo para Covid-19 antes do paciente em questão não participaram do estudo.

Foi entregue um kit contendo a solução para gargarejo e o spray nasal para o paciente índice e para cada membro da família do paciente índice. Todos os indivíduos residentes na mesma casa receberam o mesmo tratamento, com exceção dos que não se enquadraram nos critérios da pesquisa.

#### 4.8.2 Etapa 2: Acompanhamento dos participantes

Os indivíduos foram contatados pelos pesquisadores a cada 2 dias por 8 dias. Foram, ao todo, 4 contatos por indivíduos. Esse contato foi realizado por telefone ou mensagens instantâneas. Nesse contato o paciente foi questionado sobre a evolução dos sintomas e outras variáveis necessárias para avaliação dos desfechos, que foram anotadas em fichas específicas para o paciente índice (apêndice 3) e para o familiar (apêndice 4). As perguntas feitas aos participantes foram exatamente as perguntas que constam nas fichas de avaliação. Nos contatos de acompanhamento os pacientes foram questionados sobre seus sintomas com a pergunta: “Você sentiu algum dos seguintes sintomas: febre, tosse, perda do olfato, perda de paladar, dificuldade para respirar, dor de garganta, dor no corpo?” Em caso positivo, foi questionado a gravidade do sintoma (1=leve, 2=moderado ou 3=grave). Da mesma forma os efeitos adversos da

solução foram registrados com a pergunta: “Você sentiu algum dos sintomas: queimação ou ardência da boca, queimação ou ardência da garganta, sabor desagradável dos alimentos após o uso, sensação de língua grossa, queimação ou ardência no nariz?” Em caso positivo, foi questionado a gravidade do sintoma (1= leve, 2=moderado ou 3=grave). O auto relato do paciente foi registrado nos formulários próprios dos pesquisadores. Outros dados clínicos foram registrados no mesmo formulário. Todos os dados foram registrados em formulários de papel e, em seguida, digitalizados em um banco de dados eletrônico.

#### 4.8.3 Etapa 3: Testagem dos familiares

Após os 7 dias do uso das soluções foi aguardado mais 6 dias (ZHANG *et al.*, 2020) e os familiares dos pacientes índices foram testados pelos pesquisadores. O teste utilizado foi a partir de amostra de sangue do indivíduo: COVID-19 IgG/IgM Test (Humasis CO & DFL, Anyang, Coréia do Sul), um kit de teste de imunocromatografia rápida que detecta anticorpos IgG e IgM para COVID-19. COVID-19 IgG/IgM Test foi avaliado em um estudo clínico feito no Hospital de Sun Yat-Sen University para a validação de sensibilidade e especificidade. O teste mostrou alta sensibilidade clínica acima de 90% em média, por tempo positivo por mais de 4 dias. A especificidade clínica mostrou 100% para pacientes negativos (fonte: <https://www.dfl.com.br/>). O teste foi

realizado de acordo com as recomendações do fabricante. Os pesquisadores que realizaram os testes foram previamente treinados. Os resultados também foram avaliados por 2 pesquisadores previamente treinados e calibrados.

## **5 RESULTADOS**

Dos 168 pacientes recrutados, 15 se recusaram a participar da pesquisa. 153 pacientes foram randomizados. 3 não utilizaram a solução, houve perda de acompanhamento em 7 indivíduos, e 55 foram excluídos por apresentarem resultados negativos de RT-PCR. 17 pacientes foram excluídos da análise por estarem assintomáticos no início da pesquisa (fig. 1). Sendo assim, 71 pacientes foram avaliados após a perda de seguimento e exclusões: 45 alocados no grupo experimental e 26 no grupo controle. As características dos participantes são apresentadas na Tabela 1.

Figura 1. Fluxograma do progresso do estudo

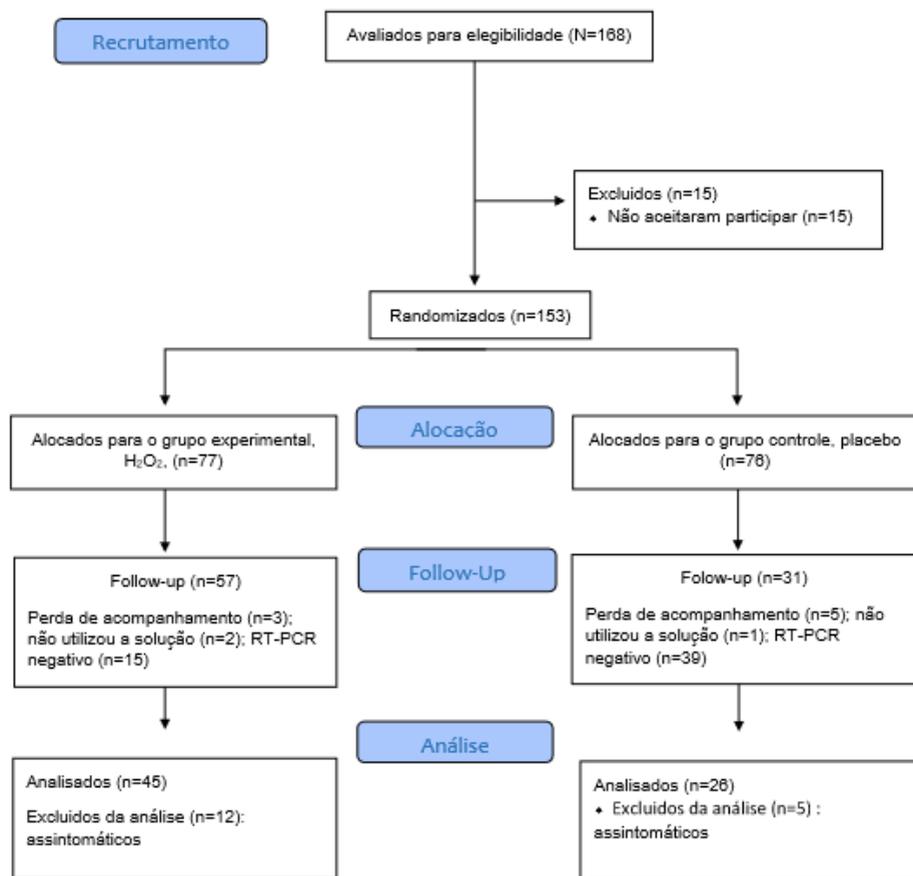


Tabela 1. Características demográficas dos pacientes, valor absoluto e porcentagem (%)

<i>Característica</i>	<i>Total</i> (n=71, 100%)	<i>Experimental</i> (n=45, 63.4%)	<i>Placebo</i> (n=26,36.6%)	<i>p</i>
<i>Sexo</i>				0.7
Feminino	42 (59.2)	26 (61.9)	16 (38.1)	
Masculino	29 (40.8)	19 (65.5)	10 (34.5)	
<i>Idade</i>				0.8
≤ 35 anos	24 (33.8)	15 (62.5)	9 (37.5)	
36 - 59 anos	40 (56.3)	25 (62.5)	15 (37.5)	
≥ 60 anos	7 (9.9)	5 (71.4)	2 (28.6)	
<i>Cor da pele</i>				0.2
Branco	66 (93)	43 (65.1)	23 (34.9)	
Não branco	5 (7.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	
<i>Educação</i>				0.6
Ensino médio complete	46 (64.8)	30 (65.2)	16 (34.8)	
Nível superior (completo/incompleto)	25 (35.2)	15 (60.0)	10 (40.0)	
<i>Renda familiar</i>				0.8
≤ R\$ 3.162,00	32 (45.1)	20 (62.5)	12 (37.5)	
> R\$ 3.162,00	39 (54.9)	25 (64.1)	14 (35.9)	
<i>Número de pessoas na mesma residência</i>				0.3
Nenhuma	8 (11.3)	5 (62.5)	3 (37.5)	
1 pessoa	23 (32.4)	12 (52.2)	11 (47.8)	
2 pessoas	21 (29.6)	17 (80.9)	4 (19.1)	
3 pessoas	6 (8.4)	3 (50.0)	3 (50.0)	
≥ 4 pessoas	13 (18.3)	8 (61.5)	5 (38.5)	
<i>Pessoas testaram positive na mesma residência</i>				0.01
Nenhuma	36 (50.7)	19 (52.8)	17 (47.2)	
1 pessoa	15 (21.1)	8 (53.3)	7 (46.7)	
≥ 2 pessoas	16 (22.5)	15 (93.7)	1 (6.3)	
<i>Comorbidades</i>				
Cardíacas	1 (1.4)	1 (100)	0 (0.0)	0,4
Respiratórias	3 (4.2)	1 (33.3)	2 (66.7)	0.2
Diabetes	2 (2.8)	2 (100)	0 (0.0)	0.2
Hipertensão	7 (9.9)	4 (57.1)	3 (42.9)	0.7

Os sintomas mais frequentes no dia 0 foram perda de paladar no grupo experimental (46,7%) e tosse para o grupo controle (53,7%). Todos os sintomas mostraram algum alívio durante os oito dias de acompanhamento. A frequência dos sintomas em cada dia avaliado é demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência de sintomas em cada dia, valores absolutos e porcentagem (%)

	<i>Dia 0 (baseline)</i>		<i>Dia 2</i>		<i>Dia 4</i>		<i>Dia 6</i>		<i>Dia 8</i>	
	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>Controle</i>								
Febre	7 (15.6)	4 (15.4)	6 (13.3)	1 (3.8)	4 (8.9)	-	3 (6.7)	-	2 (4.4)	-
Tosse	20 (44.4)	15 (53.8)	16 (35.6)	11 (42.3)	10 (22.2)	7 (26.9)	3 (6.7)	5 (19.2)	4 (8.9)	3 (11.5)
Hiposmia	20 (44.4)	9 (34.6)	20 (44.4)	9 (34.6)	13 (28.9)	9 (34.6)	10 (22.2)	8 (30.8)	7 (15.6)	5 (19.2)
Perda de paladar	21 (46.7)	9 (34.6)	20 (44.4)	9 (34.6)	12 (26.7)	9 (34.6)	8 (17.8)	7 (26.9)	7 (15.6)	4 (15.4)
Dificuldade de respirar	8 (17.8)	6 (23.1)	8 (17.8)	6 (23.1)	5 (11.1)	2 (7.7)	3 (6.7)	-	2 (4.4)	-
Dor de garganta	8 (17.8)	7 (26.9)	6 (13.3)	8 (30.8)			2 (4.4)	2 (7.7)		

A tabela 3 demonstra o valor absoluto e taxa (%) de indivíduos sintomáticos no dia 0 que apresentaram alívio (mas não necessariamente eliminação completa) dos sintomas tosse,

dificuldade respiratória e dor de garganta nos primeiros seis dias, a partir do dia 0. Não houve diferença na melhora de sintomas entre os pacientes que utilizaram a solução placebo e a solução experimental com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Apenas no sintoma tosse, entre os dias 4 e 6, ocorreu uma diferença favorecendo o grupo placebo (0,03).

Tabela 3. Valor absoluto e taxa (%) de indivíduos sintomáticos no dia 0 que apresentaram alívio (mas não necessariamente eliminação completa) dos sintomas tosse, dificuldade para respirar e dor de garganta nos primeiros seis dias, a partir do dia 0

<i>Sintoma</i>	<i>Total com sintomas no dia 0</i>		<i>Dia 0 -2</i>			<i>Dia 2-4</i>			<i>Dia 4-6</i>		
	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>Controle</i>	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>Controle</i>	<i>P</i>	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>Controle</i>	<i>p</i>	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>Controle</i>	<i>p</i>
Tosse	20 (44.4)	15 (53.8)	8 (40.0)	5 (35.7)	0.8	12 (75.0)	7 (63.6)	0.5	8 (80.0)	2 (28.6)	0.03
Dificuldade de respirar	8 (17.8)	6 (23.1)	2 (25.0)	1 (16.7)	0.7	5 (62.5)	6 (100.0)	0.09	3 (60.0)	2 (100.0)	0.2
Dor de garganta	8 (17.8)	7 (26.9)	5 (62.5)	3 (42.9)	0.4	4 (66.7)	6 (85.7)	0.4	2 (66.7)	3 (75.0)	0.8
Soma dos sintomas			6 (23.1)	3 (16.7)	0.6	10 (41.7)	7 (46.7)	0.7	8 (53.3)	5 (62.5)	0.6

Dos 71 pacientes incluídos na análise, 64 (90,1%) tinham pelo menos uma pessoa morando na mesma casa, e 31 (43,6%) tinham pelo menos uma pessoa morando na mesma casa que já havia sido infectada antes do início do estudo. Esses familiares que já haviam sido infectados antes do início da pesquisa não foram

incluídos. Foram avaliados 71 familiares, que se enquadravam nos critérios de inclusão, 3 testaram positivo antes do término da pesquisa e foram excluídos e 3 foram excluídos por não terem utilizado as soluções. Desses 3 que testaram positivo antes de completar a pesquisa (2 dias após o início da pesquisa), 1 estava no grupo controle e 2 no grupo experimental. Assim, foram incluídos 65 familiares, 35 pertencentes ao grupo experimental e 30 ao grupo controle. 65 membros da família foram testados,  $6 \pm 2,50$  dias após o término do tratamento, 61 (93,84%) tiveram resultados negativos, 1 (1,54%) estava IgG positivo, 1 (1,54 %) foi IgM positivo e 2 (3,1%) foram IgG e IgM reativos (Tabela 4).

Tabela 4. Resultado dos testes dos familiares após o final da pesquisa

	<i>Total (n=65)</i>	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(n=35)</i>	<i>Controle(n=30)</i>
Negativo	61 (93,84)	33 (94,28)	28 (93,34)
IGG	1 (1,54)	1 (2,84)	0 (0,0)
IGM	1 (1,54)	0 (0,0)	1 (3,33)
IGG e IGM	2 (3,1)	1 (2,84)	1 (3,33)

Os efeitos adversos mais relatados pelos participantes que usaram a solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foram ardência no nariz e ardência na garganta em todos os dias avaliados. Ambos os sintomas resultaram em diferença estatística entre os grupos nos três dias avaliados (Tabela 5).

Tabela 5 – Frequência de efeitos adversos em cada dia, valor absoluto e porcentagem (%)

	<i>Dia 2</i>			<i>Dia 4</i>			<i>Dia 6</i>		
	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>Controle</i>	<i>p</i>	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>Controle</i>	<i>p</i>	<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	<i>Controle</i>	<i>p</i>
Ardência na boca	4 (8.9)	-	0.1	4 (8.9)	-	0.1	4 (8.9)	-	0.1
Ardência na garganta	10 (22.2)	1 (3.8)	0.03	11 (24.4)	-	0.006	11 (24.4)	-	0.006
Sabor desagradável dos alimentos após o uso	3 (6.7)	1 (3.8)	0.6	4 (8.9)	1 (3.8)	0.4	3 (6.7)	1 (3.8)	0.6
Sensação de língua grossa	-	-		-	-		-	-	
Mudança na mucosa visivelmente perceptível	-	-		-	-		-	-	
Ardência no nariz	17 (37.8)	1 (3.8)	0.002	19 (42.2)	1 (3.8)	0.001	19 (42.2)	1 (3.8)	0.001

## 6 DISCUSSÃO

Inicialmente 168 pacientes foram recrutados para a pesquisa, 15 se recusaram a participar e 153 pacientes foram randomizados. Após as exclusões e perdas, 71 adultos sintomáticos em tratamento domiciliar para COVID-19 entraram na pesquisa. A maioria dos pacientes tinha entre 36 e 59 anos. Comorbidades foram pouco frequentes nos pacientes avaliados, sendo hipertensão (9.9%) a mais frequente. Os resultados foram semelhantes a outros estudos na área, onde a idade média dos pacientes infectados era de 49 anos (GRANT *et al.*, 2020) e as comorbidades mais prevalentes foram hipertensão, seguidas de doenças cardiovasculares e doença do sistema respiratório (YANG *et al.*, 2020).

No presente estudo, o tempo médio entre o início dos sintomas e o início do uso das soluções ( $10 \pm 3,4$  dias) é uma provável explicação para a menor frequência de febre do que relatada em outros dados da literatura. É conhecido e determinado pela Organização Mundial da Saúde que o teste de RT-PCR deve ser realizado de 3 a 7 dias após os primeiros sintomas. No entanto, o sistema público de saúde local encontrava-se em um momento bastante delicado, levando de 7 a 15 dias desde os primeiros sintomas para retornar os resultados, momento em que muitos

pacientes não apresentavam sintomas (e foram excluídos do estudo) ou não apresentavam mais febre. No presente estudo, todos os sintomas apresentaram algum alívio durante o acompanhamento de 8 dias em ambos os grupos. O sintoma mais frequente no dia 0 foi perda de paladar no grupo experimental e tosse para o grupo controle. Vale ressaltar que o presente estudo foi conduzido antes do surgimento de novas variantes e antes do surgimento das vacinas, que alteram o aparecimento e duração dos sintomas (EYRE *et al.*, 2022; TREGONING *et al.*, 2021).

Os dados obtidos no presente estudo demonstraram que o uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como enxaguatório bucal e spray nasal não foi eficaz no alívio dos sintomas em pacientes com COVID-19, rejeitando a primeira hipótese do estudo. Essa hipótese foi formulada considerando que o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode danificar ou destruir a camada lipídica do vírus, o que poderia reduzir a carga viral de indivíduos infectados e afetar os sintomas da doença (CARUSO *et al.*, 2020; O'DONNELL *et al.*, 2020). Os sintomas de tosse, perda do paladar, hiposmia, dor de garganta e febre não mostraram diferenças significativas entre os grupos H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e placebo em nenhum dos períodos avaliados. Apenas no sintoma tosse, no dia 4-6 houve uma diferença, porém favorecendo o grupo placebo ( $p < 0,05$ ). A carga viral não foi avaliada no presente estudo, o que se torna uma limitação, porém alguns estudos demonstraram resultados potencialmente positivos no uso de enxaguatórios bucais para

redução da carga viral nas vias aéreas superiores, reduzindo assim os sintomas e transmissão (CHAUDHARY *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2021b). Os resultados do estudo *in vitro* de Brida *et al.* (2020) também demonstraram que o peróxido de hidrogênio nas concentrações recomendadas para enxágue oral de 1,5% e 3,0% foi minimamente eficaz como agente virucida após tempos de contato de até 30 segundos com cepas do vírus. Além disso, um estudo recente (GOTTSAUNER *et al.*, 2020) testando a associação entre enxágue com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 1% e a carga viral de pacientes com COVID-19 não encontrou eficácia da solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na redução da carga viral. Os resultados deste estudo mencionado podem ser considerados inconclusivos, devido ao tamanho da amostra (12 pacientes positivos para SARS-CoV-2). Os resultados preliminares do presente estudo, publicados em 2020, já não demonstraram diferença significativa entre os grupos placebo e experimental para pacientes hospitalizados. Porém, 75% dos pacientes do grupo experimental apresentaram diminuição do sintoma dificuldade de respirar entre os dias 0 a 2 (DI DOMÊNICO *et al.*, 2020).

A transmissão de humano para humano do SARS-CoV-2 ocorre principalmente entre membros da família, incluindo pacientes assintomáticos (GUAN *et al.*, 2020) e especialmente quando um grande número de pessoas vive na mesma residência. Os dados sobre a transmissão do SARS-CoV-2 aos contatos familiares ainda são limitados. No estudo de Hallal *et al.*, (2020)

21,6% dos participantes positivos tinham pelo menos um outro membro da família positivo na primeira pesquisa e 33,0% na segunda pesquisa, a prevalência esteve diretamente associada ao tamanho do domicílio em ambas as pesquisas (domicílios com seis ou mais pessoas tiveram prevalência maior de pessoas positivas para covid-19). No presente estudo, os familiares dos pacientes que nunca tiveram teste positivo para SARS-CoV-2 antes do experimento também usaram as soluções, e este estudo avaliou se eles foram infectados. Dos 71 pacientes incluídos na análise, 31 (43,6%) já tinham pelo menos uma pessoa morando na mesma casa que foi infectada antes do início do estudo. Foram avaliados 71 familiares, destes, 3 testaram positivo antes do término da pesquisa e foram excluídos e 3 foram excluídos por não terem utilizado as soluções. Assim, 65 membros da família foram testados após o final do estudo usando o teste rápido de amostra de sangue. Este teste detecta IgG e IgM, com uma sensibilidade clínica média acima de 90%. 61 familiares tiveram resultado negativo, 33 do grupo experimental e 28 do grupo controle. A transmissão entre os pacientes índice e os familiares testados foi menor em ambos os grupos do que a relatada na literatura (LEWIS *et al.*, 2020; ROSENBERG *et al.*, 2020). Devido ao pequeno número de familiares positivos, a segunda hipótese sobre a infecção de familiares dos pacientes permanece inconclusiva. É importante mencionar aqui que o presente ensaio clínico randomizado foi

desenvolvido antes dos primeiros relatos da variante P.1 da SARS-CoV-2 brasileira (MAGGI *et al.*, 2021) e das outras variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2) e Omicron (B.1.1.529). A taxa de transmissão pode ser diferente para cada variante (MAGGI *et al.*, 2021). No estudo de Cervantes *et al.* (2021) não houve contaminação de cuidadores após a utilização de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> administrado por via oral (PO, a uma concentração de 0,06%), enxágue oral (enxaguatório bucal, 1,5%) e / ou nebulização (0,2%), porém esses resultados devem ser analisados com cautela, por se tratar de uma série de casos com um número amostral baixo (23 pacientes positivos para Covid-19 e 28 cuidadores).

O uso de peróxido de hidrogênio antes da consulta odontológica foi fortemente defendido por muitas instituições em diferentes países, principalmente no início da pandemia. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é usado em odontologia há mais de 70 anos. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 3% ou menos tem sido usado diariamente por até 6 anos e mostrou efeitos irritantes transitórios ocasionais apenas em um pequeno número de indivíduos com ulceração pré-existente, ou quando altos níveis de soluções de sal foram administrados simultaneamente (MARSHALL *et al.*, 1995). Apesar de o presente estudo prescrever as soluções apenas por 7 dias (gargarejo 3 vezes ao dia, spray nasal 2 vezes ao dia), alguns efeitos adversos foram observados. Os relatos mais frequentes no grupo experimental

foram ardor na garganta e ardor no nariz, resultando em diferenças estatisticamente significativas em todos os dias de acompanhamento. Diante dos efeitos adversos, embora transitórios, e da falta de eficácia, desaconselha-se o uso do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como enxaguatório bucal e spray nasal para o alívio dos sintomas e da transmissão do COVID-19, mesmo em diferentes concentrações ou por diferentes períodos.

O presente estudo foi o primeiro ensaio clínico randomizado que prescreveu a aplicação de soluções de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na garganta e cavidade nasal de pacientes infectados em combinação. Além disso, a verificação do potencial de infecção de familiares que ainda não haviam testado positivo, possibilitou a avaliação da transmissão da doença. O cuidado com a biossegurança dos pesquisadores no contato com indivíduos infectados e seus familiares fez com que nenhum dos pesquisadores que foram a campo se infectasse durante o estudo. Mesmo assim, o estudo tem algumas limitações. Os pacientes positivos mostraram alguma resistência em participar do estudo. Além disso, o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e a informação ao indivíduo de que ele estava positivo fez com que muitos pacientes não apresentassem mais os sintomas ao serem contatados para iniciar o tratamento. No período em que a pesquisa foi conduzida testes rápidos de antígeno ainda não eram realizados pelo sistema único de saúde. Buscando contornar esse problema, os pesquisadores incluíram alguns

pacientes antes mesmo de seus resultados de teste de RT-PCR serem conhecidos. No entanto, aproximadamente 80% deles tiveram resultado negativo e foram eliminados do estudo, o que explica a diferença no tamanho da amostra dos grupos.

## **7 CONCLUSÕES**

Em conclusão, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> não foi eficaz para o alívio dos sintomas de pacientes com COVID-19. Além disso, foi associado a efeitos adversos transitórios, como sensação de queimação no nariz e na garganta.

## REFERÊNCIAS

1. ADA Interim Guidance for Minimizing Risk of COVID-19 Transmission. Disponível em: <https://www.ada.org>, 2020.
2. ABD-ELGHAFAR, A.A.; ALI, A.E.; BOSEILA, A.A.; AMIN, M.A. Inactivation of rabies virus by hydrogen peroxide. *Vaccine*, v.34, n.6, p.798-802, 2015.
3. ANDERSEN, K.G.; RAMBAUT, A.; LIPKIN, W.I...; HOLMES, E.C.; GARRY, R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, v.26, p.450-452, 2020.
4. BOYD, R.L. Effects on gingivitis of daily rinsing with 1.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J Clin Periodontol*, v.16, p.557-562, 1989.
5. BIDRA, A. S.; PELLETIER, J. S.; WESTOVER, J. B., FRANK, S.; BROWN, S. M.; TESSEMA, B. Comparison of In Vitro Inactivation of SARS CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinses. *J Prosthodont*, v.10, 2020
6. BROWN, E.A.; KRABEK, W.; SKIFFINGTON, R. Glycerite of hydrogen peroxide. I. Comparison of its bacteriotoxic action with that of mercurial solutions. *J Bacteriol*, v. 53, p. 793-799, 1947

7. BURKE, E.L.; WALVEKAR, R.R.; LIN, J.; HAGAN, J.; KLUKA, E.A. Common agents used to unblock blood clots within tympanostomy tubes: an ex vivo study and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* v.73, n.12, p. 1725- 1728, 2009.
8. CADNUM, J. L.; LI, D. F.; REDMOND, S. N.; JOHN, A. R. *et al.* Effectiveness of Ultraviolet-C Light and a High-Level Disinfection Cabinet for Decontamination of N95 Respirators. *Pathogens & immunity*, v.5, n. 1, p. 52-67, 2020.
9. CARUSO, A.A.; DEL PRETE, A.; LAZZARINO, A.I. Hydrogen peroxide and viral infections: a literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic. *Med Hypotheses*, v.144, 2020.
10. CARUSO, A. A.; DEL PRETE, A.; LAZZARINO, A. I.; CAPALDI, R. *et al.* May hydrogen peroxide reduce the hospitalization rate and complications of SARS-CoV-2 infection? *Infection Control & Hospital Epidemiology*, p. 1-5, 2020.
11. CERVANTES, T, A.; CASTAÑEDA, I. D.; RODRÍGUEZ, A. C.; ANDRADE CARMONA, V. R.; MERCADO, M.; VALE, L. S.; CRUZ, M.; BARRERO CASTILLERO, S.; CONSUELO, L. C.; DI SILVIO, M. Hydrogen Peroxide as an Adjuvant Therapy for COVID-19: A Case Series of Patients and Caregivers in the Mexico City Metropolitan Area. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2021.

12. CHAN, J.F.; KOK, K.H.; ZHU, Z.; CHU, H.; TO, K.K.; YUAN, S.; YUEN, K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.*, v.9, n.1, p.221-235, 2020.
13. CHAUDHARY, P.; MELKONYAN, A.; MEETHIL, A.; SARASWAT, S.; HALL, D. L.; COTTLE, J.; WENZEL, M.; AYOUTY, N.; BENSE, S., CASANOVA, F.; CHANEY, M.; CHASE, H.; HERMEL, R.; MCCLEMENT, M.; SESSON, C.; WOOLSEY, B.; KUMAR, P. Estimating salivary carriage of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in nonsymptomatic people and efficacy of mouthrinse in reducing viral load: *A randomized controlled trial. Journal of the American Dental Association (1939)*, v.152, n.11, p.903–908, 2021.
14. CHEN, J.; WANG, R.; GILBY, N.B.; WEI, G.W. OMICRON (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *ArXiv*, 2021a.
15. CHEN, M. H.; CHANG, P. C. The effectiveness of mouthwash against SARS-CoV-2 infection: A review of scientific and clinical evidence. *Journal of the Formosan Medical Association*, v. (21), 2021b.
16. CHENG, V.C.C, WONG, S.C.; KWAN, G.S.W.; HUI, W.T.; YUEN,K.Y. Disinfection of N95 respirators by ionized hydrogen peroxide during pandemic coronavirus disease 2019

(COVID-19) due to SARS-CoV-2. *J Hosp Infect*, v.105, n.2, p.358-359, 2020.

17. COOPERSMITH, C.M.; ANTONELLI, M.; BAUER, S.R.; DEUTSCHMAN, C.S.; EVANS, L.E.; FERRER, R.; HELLMAN, J.; JOG, S.; KESECIOGLU, J.; KISSOON, N.; MARTIN-LOECHES, I.; NUNNALLY, M.E.; PRESCOTT, H.C.; RHODES, A.; TALMOR, D.; TISSIERES, P.; DE BACKER, D. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*, v.49, n.9, p.598-622, 2021.

18. CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, v.17, p.181-92, 2019.

19. CUNHA, E.J.; AUERSVALD, C.M.; DELIBERADOR, T.M.; GONZAGA, C.C.; ESTEBAN FLOREZ, F.L.; CORRER, G.M.; STORRER, C.L.M. Effects of Active Oxygen Toothpaste in Supragingival Biofilm Reduction: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Dent*, v. 1, 2019.

20. DANIS, K.; EPAULARD, O.; BÉNET, T.; *et al.* Cluster of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis*, 2020.

21. DAVIES, N.G.; ABBOTT, S.; BARNARD, R.C.; JARVIS, C.I.; KUCHARSKI, A.J.; MUNDAY, J.D.; PEARSON, C.A.B.; RUSSELL, T.W.; TULLY, D.C.; WASHBURNE, A.D.;

WENSELEERS, T.; GIMMA, A.; WAITES, W.; WONG, K.L.M.; VAN ZANDVOORT, K.; SILVERMAN, J.D, *et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, v.09, 2021a.

22. DAVIES, N.G.; JARVIS, C.I.; CMMID COVID-19 WORKING GROUP.; EDMUNDS, W.J.; JEWELL, N.P.; DIAZ-ORDAZ, K.; KEOGH, R.H. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*, v.593, p.270-274, 2021b.

23. Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da UFJF, Aripuanã Watanabe. Acesso em: <https://www2.ufjf.br/noticias/2020/05/04/como-o-coronavirus-age-no-organismo-humano>.

24. DI DOMÊNICO, M.B.; CESCO, H.; PONCIANO, T.H.; DOS SANTOS, R.B.; LENZ, U.; ANTUNES, V.P.; GODINHO, V.W.; COLLARES, K.; CORAZZA, P.H. Effectiveness of hydrogen peroxide as auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients in Brazil: preliminary results of a randomized double-blind clinical trial. *Epidemiol Health*, v.43, 2021.

25. EDUARDO, F. P.; CORRÊA, L.; HELLER, D.; DAEP, C. A.; BENITEZ, C.; MALHEIROS, Z.; STEWART, B.; RYAN, M.; MACHADO, C. M.; HAMERSCHLAK, N.; REBELLO PINHO, J. R.; BEZINELLI, L. M. Salivary SARS-CoV-2 load reduction

with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon*, v.7, n.6, 2021.

26. ERNSTGÅRD, L.; SJÖGREN, B.; JOHANSON, G. Acute effects of exposure to vapors of hydrogen peroxide in humans. *Toxicol Lett*, v. 2012, n.2, p.222-227, 2012.

27. EYRE, D.W.; TAYLOR, D.; PURVER, M.; CHAPMAN, D.; FOWLER, T.; POWWELS, K.B.; WALKER, A.S.; PETO, T.E.A. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med*, v.5, 2022.

28. FARIA, N.R.; MELLAN, T.A.; WHITTAKER, C.; CLARO, I.M.; CANDIDO, D.D.S.; MISHRA, S.; CRISPIM, M.A.E, *et al.* Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv*, v.3, 2021.

29. GERL, M.J.; SAMPAIO, J.L.; URBAN, S.; KALVODOVA, L.; VERBAVATZ, J.M.; BINNINGTON, B *et al.* Quantitative analysis of the lipidomes of the influenza virus envelope and MDCK cell apical membrane. *J Cell Biol*, v.196, n.2, p.213-221, 2012.

30. GANDHI, R.T.; LYNCH, J.B.; DEL RIO, C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*, v.383, p.1757-1766, 2020.

31. GOLD, S.I. Early origins of hydrogen peroxide use in oral hygiene. *J Periodontol*, v.54, n.247, 1983.

32. GOTTSÄUNER, M.J.; MICHAELIDES, I.; SCHMIDT, B.; SCHOLZ, K.J.; BUCHALLA, W.; WIDBILLER, M.; *et al.* A

prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clin Oral Investig*, v.24, p.3707-3713, 2020.

33. GRANT, M. C.; GEOGHEGAN, L.; ARBYN, M.; MOHAMMED, Z.; MCGUINNESS, L.; CLARKE, E. L.; WADE, R. G. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS one*, v.15, n.6, 2020.

34. GROSSMAN, J.; PIERCE, A.; MODY, J.; GAGNE, J. *et al.* Institution of a Novel Process for N95 Respirator Disinfection with Vaporized Hydrogen Peroxide in the setting of the COVID-19 Pandemic at a Large Academic Medical Center. *Journal of the American College of Surgeons*, v.231, p.275-280, 2020.

35. GUAN, W.J.; NI, Z.Y.; HU, Y.; LIANG, W.H.; OU, C.Q.; H.E, J. X *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, v.382, p.1708-1720, 2020.

36. GUO, Z.D.; WANG, Z.Y.; ZHANG, S.F.; LI, X.; LI, L.; LI, C.; CUI, Y.; FU, R.B.; DONG, Y.Z.; CHI, X.Y.; ZHANG, M.Y.; LIU, K.; CAO, C.; LIU, B.; ZHANG, K.; GAO, Y.W.; LU, B.; CHEN, W. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*, v.26, n.7, p.1583-1591, 2020.

37. HALLAL, P. C.; HARTWIG, F. P.; HORTA, B. L.; SILVEIRA, M. F.; STRUCHINER, C. J.; VIDALETI, L. P.; NEUMANN, N. A.; PELLANDA, L. C.; DELLAGOSTIN, O. A.; BURATTINI, M. N.; VICTORA, G. D.; MENEZES, A.; BARROS, F. C.; BARROS, A.; VICTORA, C. G. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *The Lancet Global Health*, v.8, n.11, 2020.
38. HALLIWELL, B.; CLEMENT, M.V.; LONG, L. H. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett*, v.486, p.10-12, 2000.
39. HERRERA, D.; SERRANO, J.; ROLDÁN, S.; SANZ, M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic?. *Clin Oral Investig*, v.24, n.8, p. 2925-2930, 2020.
40. HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v.395, 2020
41. HUANG, C.; HUANG, L.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; GU, X.; KANG, L.; GUO, L.; LIU, M.; ZHOU, X.; LUO, J.; HUANG, Z.; TU, S.; ZHAO, Y.; CHEN, L.; XU, D.; LI, Y.; LI, C.; PENG, L.; LI, Y.; XIE, W.; CUI, D.; SHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; WANG, G.; WANG, Y.; ZHONG, J.; WANG, C.; WANG, J.; ZHANG, D.; CAO, B. 6-month consequences of COVID-19 in

patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, v.16, p. 220-232, 2021.

42. JIANG, S.; HILLYER, C.; DU, L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*, v.41, 2020.

43. KAAFARANI, H.M.A.; EL MOHEB, M.; HWABEJIRE, J.O.; NAAR, L.; CHRISTENSEN, M.A.; BREEN, K.; GAITANIDIS, A.; ALSER, O.; MASHBARI, H.; BANKHEAD-KENDALL, B.; MOKHTARI, A.; MAURER, L.; KAPOEN, C.; LANGEVELD, K.; EL HECHI, M.W.; LEE, J.; MENDOZA, A.E.; SAILLANT, N.N.; PARKS, J.; FAWLEY, J.; KING, D.R.; FAGENHOLZ, P.J.; VELMAHOS, G.C. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg*, v.272, 2020.

44. KAMPF, G.; TODT, D.; PFAENDER, S.; STEINMANN, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *The Journal of hospit infect.* v. 104, n. 3, p. 246-251, 2020.

45. LAM, T.T.Y.; JIA, N.; ZHANG, Y.W.; *et al.* Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, v.583, 2020.

46. LAUER, S.A.; GRANTZ, K.H.; BI, Q.; JONES, F.K.; ZHENG, Q.; MEREDITH, H.R.; AZMAN, A.S.; REICH, N.G.; LESSLER, J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019

(COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*, v. 172, p.577-582, 2020.

47. LEI, J.; KUSOV, Y.; HILGENFELD, R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*, v.149, p.58-74, 2018.

48. LEWIS, N.M.; CHU, V.T.; YE, D.; CONNERS, E.E.; GHARPURE, R.; LAWS, R.L.; *et al.* Household transmission of SARS-CoV-2 in the United States. *Clin Infect Dis*, 2020.

49. LI, R.; PEI, S.; CHEN, B.; SONG, Y.; ZHANG, T.; YANG, W.; SHAMAN, J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*, v.16, 2020.

50. LI, J.; HUANG, D.Q.; ZOU, B.; YANG, H.; HUI, W.Z.; RUI, F.; YEE, N.T.S.; LIU, C.; NERURKAR, S.N.; KAI, J.C.Y.; TENG, M.L.P.; LI, X.; ZENG, H.; BORGHI, J.A.; HENRY, L.; CHEUNG, R.; NGUYEN, M.H. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*, v.93, n.3, p.1449-1458, 2021.

51. LU, C.W.; LIU, X.F.; JIA, Z. F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*, v.22, p.395-399, 2020.

52. MAGGI, F.; NOVAZZI, F.; GENONI, A.; BAJ, A.; SPEZIA, P.G.; FOCOSI, D.; *et al.* Imported SARS-CoV-2

variant P.1 in traveler returning from Brazil to Italy. *Emerg Infect Dis*, v.27, p.1249-1251, 2021.

53. MARSHALL, M.V.; CANCRO, L.P.; FISCHMAN, S.L. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol*, v.66, p.786–796, 1995.

54. MARTINEZ-ROJAS, M, A.; VEGA-VEJA, O.; BOBADILLA, N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*, v.318, 2020.

55. MASON, R.J. Pathogenesis of COVID19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*, v.55, 2020.

56. MEISTER, T.L.; BRUGGEMANN, Y.; TODT, D.; *et al.* Virucidal efficacy of different oral rinses against SARS-CoV-2. *J. Infect. Dis*, v.222, n.8, p. 1289–1292, 2020.

57. MINISTÉRIO DA SAÚDE (2020). Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>

58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH,. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 20/01/2022.

59. NISHIURA, H.; KOBAYASHI, T.; MIYAMA, T.; SUZUKI, A.; JUNG, S.M.; HAYASHI, K.; KINOSHITA, R.; YANG, Y.; YUAN, B.; AKHMETZHANOV, A.R.; LINTON,

N.M. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*, v.94, p.154-155, 2020.

60. O'DONNELL, V.B.; THOMAS, D.; STANTON, R *et al.* Potential role of oral rinses targeting the viral lipid envelope in SARS-CoV-2 infection. *Function*, 2020.

61. OMIDBAKHS, N.; SATTAR, S. A. Broad-spectrum microbicidal activity, toxicologic assessment, and materials compatibility of a new generation of accelerated hydrogen peroxide-based environmental surface disinfectant. *American journal of infection control*, v. 34, n. 5, p. 251-257, 2006.

62. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Laboratory Guidelines for the Detection and Diagnosis of COVID-19 Virus Infection, disponível em: <https://www.paho.org/>

63. PENG, X.; XU, X.; LI, Y.; CHENG, L.; ZHOU, X.; REN, B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*, v.12, n.1, 2020.

64. PIEROLI, D.A.; NAVARRO, M.F.L.; CONSOLARO, A. Evaluation of the carcinogenic potential of bleaching agents in a DMBA induction-model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v.5, n.1, p.29-34, 2000.

65. RAOULT, D.; ZUMLA, A.; LOCATELLI, F.; IPPOLITO, G.; KROEMER, G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress*, v.4, n.4, p.66-75, 2020.

66. ROCKLÖV, J.; SJÖDIN, H.; WILDER-SMITH, A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med*, 2020.
67. ROMESH, A.; THOMAS, J.T.; MURALIHARAN, N.P.; VARGESE, S. S. Efficacy of adjunctive use of hydrogen peroxide with chlorhexidine as a procedural mouthwash on dental aerosol. *Nat J Physiology, Pharmacy Pharmacology*, v.5, p. 231-435, 2015.
68. ROSENBERG, E.S.; DUFORT, E.M.; BLOG, D.S.; HALL, E.W.; HOEFER, D.; BACKENSON, B.P.; *et al.* COVID-19 testing, epidemic features, hospital outcomes, and household prevalence, New York State-March 2020. *Clin Infect Dis*, v.71, p.1953-1959, 2020.
69. SARAVANAMUTTU, R. Hydrogen peroxide mouthwash. *Br Dent J*. v.228, 2020.
70. SILVEIRA, M.F., BARROS, A.J.D., HORTA, B.L *et al.* Population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. *Nat Med*, v. 26, p.1196–1199, 2020
71. SOUZA, W.M.;BUSS, L.F.; CANDIDO, D.D.S *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav*, v.4, 2020.

72. STEINBERG, B.E.; AOYAMA, K.; MCVEY, M.; LEVIN, D.; SIDDIQUI, A.; MUNSHEY, F *et al.* Efficacy and safety of decontamination for N95 respirator reuse: a systematic literature search and narrative synthesis. *Can J Anaesth.* v. 27, v.1, 2020
73. TAQUET, M.; GEDDES, J.R.; HUSAIN, M.; LUCIANO, S.; HARRISON, P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, v.8, n.5, p.416-427, 2021.
74. TEGALLY, H.; WILKINSON, E.; GIOVANETTI, M.; IRANZADEH, A.; FONSECA, V.; GIANDHARI, J.; DOOLABH D.; *et al.* Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*, v.592, p.438-443, 2021.
75. TO K.K.; TSANG, O.T.; LEUNG, W.S *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, v.20, n.5, p.565–74,2020.
76. TREGONING, J.S.; FLIGHT, K.E.; HIGHAM, S.L.; WANG, Z.; PIERCE, B.F. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*, v.21, n.10, p. 626-636, 2021.
77. VAUGHAN, A. Omicron emerges. *New Sci*, v.252, 2021.

78. VOLZ E, *et al.* Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*, v.593, p.266-269, 2021.
79. WALENSKY, R.P.; WALKE, H.T.; FAUCI, A.S. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States-Challenges and Opportunities. *JAMA*, v.325, n.11, p.1037-1038, 2021.
80. WALSH, L.J. Safety issues relating to the use of hydrogen peroxide in dentistry. *Aust Dent J*, v.45, n.4, p.257-269, 2000.
81. WANG, Z.; MA, W.; ZHENG, X.; WU, G.; ZHANG, R. Household transmission of SARS-CoV-2. *J Infect*,v.20, 2020a.
82. WANG, L.; WANG, Y.; YE, D.; LIU, Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARSCoV2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*, v.55, 2020b.
83. WANG, P.; CASNER, R.G.; NAIR, M.S.; WANG, M.; YU, J.; CERUTTI, G.; LIU, L.; KWONG, P.D.; HUANG, Y.; SHAPIRO, L.; HO, D.D. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *bioRxiv*, v.9, 2021.
84. World Health Organization (WHO). Organização Mundial da Saúde (OMS). Acesso em: <https://covid19.who.int/>
85. WIERSINGA, W.J.; RHODES, A.; CHENG, A.C.; PEACOCK, S.J.; PRESCOTT, H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. [PubMed].

86. WOLFEL, R.; CORMAN, V.M.; GUGGEMOS, W.; *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, v. 581, 2020.
87. XU, H.; ZHONG, L.; DENG, J.; PENG, J.; DAN, H.; ZENG, X.; LI, T.; CHEN, Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, v.12, n.1, 2020.
88. YANG, J.; ZHENG, Y.; GOU, X.; PU, K.; CHEN, Z.; GUO, Q.; *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, v.94, p.91-95, 2020.
89. YEO, C.; KAUSHAL, S.; YEO, D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):335-337.
90. ZHANG, J.; ZHANG, X.; LIU, J.; BAN, Y.; LI, N.; WU, Y.; *et al.* Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: a useful complement to nucleic acid testing. *Int Immunopharmacol*, v.88, 2020.
91. ZHOU, X.; CHENG, Z.; LUO, L.; ZHU, Y.; LIN, W.; MING, Z.; CHEN, W.; HU, Y. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, v.201, p.23-29, 2021.

92. ZOU, L.; RUAN, F.; HUANG, M.; LIANG, L.; HUANG, H.; HONG, Z *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*, v.382, n.12, 2020.

## ARTIGO I

**HYDROGEN PEROXIDE AS AN AUXILIARY TREATMENT FOR COVID-19 IN BRAZIL: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL<sup>1</sup>**

**OBJECTIVES:** This study evaluated the effectiveness of hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) as mouthwash and nasal spray on symptom relief in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **METHODS:** Patients positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), who were treated in a hospital or at home, and patients' family members (not positive for SARS-CoV-2), were randomized into 2 groups: experimental (1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for gargling, 0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for nasal wash), and control. Patients gargled the solution 3 times a day, and applied the nasal spray twice a day, for a 7-day period. Family members received the same treatment as the treated COVID-19 patient. The researchers contacted patients every 2 days over an 8-day period. An average post-treatment

---

<sup>1</sup> Marielle Bazzo Di Domênico, Kauê Collares, Renan Brandenburg dos Santos, Ulysses Lenz, Vinícius Picoli Antunes, Vinicius Webber Godinho, Henrique Cesca, Thales Henrique Jincziwski Ponciano, Pedro Henrique Corazza

\* Epidemiol Health 2021;43:e2021051, Impact Factor: 3.282

interval of 8 days passed before testing family members.

**RESULTS:** The most frequent symptoms on day 0 were cough, loss of taste, and hyposmia; there were no significant differences between groups, independent of the period. The symptom of dyspnea presented a significant difference between days 2 and 4 ( $p < 0.05$ ). Among family members, 86.0% had no antibodies, 2.3% had antibodies, and 11.6% had active infections (4 in the experimental group and 6 in the control group). The most frequent adverse effects in the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> group were a burning throat and nose.

**CONCLUSIONS:** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was not effective for the relief of COVID-19 symptoms and was associated with reports of transient adverse effects.

**KEY WORDS:** Hydrogen peroxide, COVID-19, SARS-CoV-2, Brazil

## **INTRODUCTION**

After more than a year since its emergence in the city of Wuhan, China, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) continues to kill thousands of people around the world. In recent months, many countries have faced a second—or even a third—wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [1,2], which has been a major concern for authorities. SARS-CoV-2 shows a high capacity for transmission between individuals,

through both direct (coughing, sneezing and inhaling saliva droplets) and indirect (contact with contaminated surfaces) routes [3], and it does not trigger any symptoms in many cases (up to 79% of cases) [4]. The median incubation period of SARS-CoV-2 is estimated to be 5 days (between 2 and 7 days), and 97.5% of patients who develop symptoms will do so within 11.5 days of infection [5,6]. The oropharynx and nasopharynx are closely related to disease transmission and evolution [7,8]. Zou et al. [8] analyzed the viral load in samples obtained from the nose and throat of symptomatic and asymptomatic patients. Higher viral loads were detected soon after the onset of symptoms, and the loads were higher in the nose than in the throat. According to Herrera et al. [9], the oral viral load of SARS-CoV-2 was associated with the severity of COVID-19, implying that a reduction in the oral viral load could be associated with a decrease in disease severity [10]. Similarly, a decrease in the oral viral load would decrease the amount of virus expelled and reduce the risk of transmission, which is high between individuals from the same family group [11].

Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) at low concentrations has been used over the years for several purposes. It disrupts the lipid membranes of some viruses through the action of oxygen free radicals. Studies have reported that coronavirus 229E and other enveloped viruses can be inactivated at  $H_2O_2$  concentrations of around 0.5% [12,13]. Even without scientific evidence in humans,

many regulatory commissions around the world suggested using H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> before dental care, based exclusively on previous findings of in vitro studies.

Thus, the purpose of the present study was to evaluate the effectiveness of hydrogen peroxide in the form of mouthwash (1.0%) and nasal spray (0.5%) as an auxiliary treatment for COVID-19 patients. The hypotheses were that the treatment would be effective at relieving symptoms related to the disease and reducing infection in patients' family members. This brief communication supplements the already published preliminary data [14] of the study by providing the final results.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Study design*

This study was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the effectiveness of gargling and nasal wash with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> to reduce COVID-19 symptoms in adults and transmission between family members.

The study was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (registration No. RBR-6sx3sz) and followed the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) criteria for clinical studies (<http://www.consort-statement.org/>). The CONSORT flow diagram is presented in Figure 1.

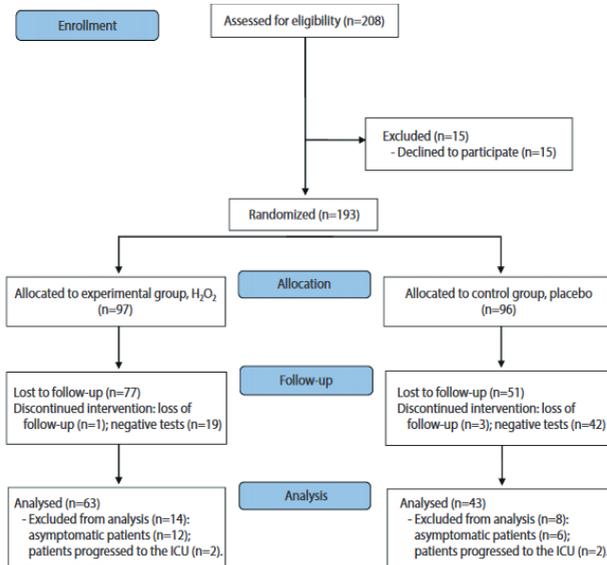


Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) 2010 flow diagram. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hydrogen peroxide; ICU, intensive care unit.

## Patients

Eligible patients (n= 208) were men and women with a reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) examination positive for SARS-CoV-2, who were residents or under treatment in a city in southern Brazil. Patients were treated in hospital beds or at home (in isolation). During the research period (July to November 2020), there were 9,822 confirmed cases of COVID-19 in the city of Passo Fundo, where the study was conducted.

The eligibility criteria were as follows: testing positive for SARS-CoV-2 and receiving the diagnosis less than 3 days before

the intervention or waiting for the test result; being hospitalized outside the intensive care unit or in isolation at home; having the physical capacity to gargle and apply the nasal spray on one's own; presenting moderate or mild COVID-19 symptoms; and agreeing to participate in the study.

Patients waiting for their test results who were initially included in the study, but who tested negative for SARS-CoV-2, were excluded after diagnosis (19 in the experimental group and 42 in the control group). Patients' family members who had never tested positive for SARS-CoV-2 before the experiment were also included in the study (n= 97); family members who had already tested positive were not included.

Details about the randomization, blinding procedure, researcher team training, and preparation of the solutions can be obtained in the preliminary original article [14].

### *Interventions*

The 2 study groups were:

- Experimental (n= 97): 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for gargling, and 0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for a nasal wash, in which patients gargled with a solution composed of 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and mint essence for 30 seconds, 3 times a day, for a 7-day period. One dose of the nasal spray was applied to each nostril, twice a day, for a 7-day period. The nasal solution was composed of 0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and mint essence.

- Control (n= 96) (placebo): The control group gargled and applied the nasal spray in the same manner described for the experimental group. The placebo solution was composed of distilled water and mint essence.

Patients' family members received the same treatment as their treated family member. Each participant had his or her own kit. Each family member included in the research signed a voluntary informed consent term, as did the index patient.

#### *Data collection*

On day 0 (first contact), the patient was invited to participate in the study, and a kit composed of the mouthwash and nasal spray was provided, according to randomization. On the same day, individual variables were obtained from a questionnaire developed by the researchers. Socioeconomic and socio-demographic characteristics, comorbidities and the patient's symptoms at baseline were recorded. Hospitalized patients were monitored in the hospital every 2 days, over an 8-day period, by 2 trained researchers (a total of 4 visits). If the patient was discharged before the end of the survey, follow-up was performed by phone. The patients treated at home were contacted by the same researchers every 2-day, over an 8-day period; this contact was made by phone. The symptoms of fever, cough, hyposmia, loss of taste, dyspnea, and sore throat were evaluated.

## Outcomes

### *Patients*

During follow-up, patients were asked about their symptoms with the question: “Do you have any of these symptoms? Fever, cough, hyposmia, loss of taste, dyspnea, sore throat?” If they did, they were asked about the severity of the symptom (1, mild; 2, moderate; or 3, severe). The possible adverse effects of the solution were also recorded with the question: “Did you have any of these symptoms after using the solution? A burning sensation in your mouth, a burning sensation in your throat, food tasting unpleasant after use, the feeling of having a thick tongue, a burning sensation in your nose?” If they did, they were asked about the severity of the symptom (1, mild; 2, moderate; or 3, severe). Clinical relief of symptoms was defined as a reduction in the previously reported value (1, 2, or 3) between days 0-2, 2-4, or 4-6.

The patient’s self-reported information was recorded on the same form as other clinical data. All data were converted to an electronic database.

### *Family members*

The primary outcome assessed in patients’ family members was “infected” or “not infected.” After 7 days of using the solutions, an average interval of 8 days passed [15] before family members were tested. A blood sample test was used (COVID-19 IgG/IgM test, DFL & Humasis Co., Anyang, Korea). Four trained

researchers applied the tests, in accordance with the manufacturer's instructions. They did not know which group the individual belonged to.

### *Sample calculation*

The primary outcome of this study was the absolute risk of symptom reduction 8 days after a COVID-19 diagnosis. For the sample calculation, the absolute risks were obtained through a pilot study with 14 patients, where 73% of the individuals in the intervention group and 33% in the placebo group showed a reduction in COVID-19 symptoms after 8 days. To be able to detect this 40% difference between the placebo and the reference group, a total of 30 patients per group was required to achieve 80% power with a 5% bilateral significance.

### *Statistical analysis*

Stata version 14 (StataCorp., College Station, TX, USA) was used for data analysis. A descriptive analysis was initially performed to determine the relative and absolute frequency of patient characteristics. The rate of individuals who showed relief of symptoms during days 0-2, 2-4, and 4-6 were compared using the Fisher exact test ( $\alpha= 0.05$ ). The results of the tests on family members were tabulated, and the relative frequency was calculated. The adverse effects of the solutions were compared using the Fisher exact test ( $\alpha= 0.05$ ). Efficacy analysis was performed on an intention-to-treat basis, including all the patients

who had undergone randomization. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated using a Cox proportional-hazards model.

### *Ethics statement*

Ethical approval was obtained from the National Research Ethics Commission (CONEP, #4.071.153) and from Hospital das Clínicas, the hospital involved in the research, in the city of Passo Fundo, Brazil. All patients (or their legal guardians) approved and signed the informed consent form.

## **RESULTS**

Of the 208 patients assessed for eligibility, 15 declined to participate in the research and 193 patients were randomized, with 97 allocated to the experimental group and 96 to the control group. In the experimental group, 1 patient was lost to follow-up and 19 patients were excluded due to having negative RT-PCR results; in the control group, 3 patients were lost to follow-up and 42 patients were excluded because they had negative RT-PCR results ([Figure 1](#)). In this study, 106 patients were evaluated after accounting for patients who were lost to follow-up or excluded; of these, 35 were hospitalized and 71 were in treatment at home. The characteristics of the participants are shown in [Table 1](#).

Table 1. Demographic characteristics of patients at baseline

Characteristics	Total	Experimental	Placebo	p-value
Total	106 (100)	63 (59.4)	43 (40.6)	
Sex				0.20
Female	64 (60.4)	34 (54.7)	29 (45.3)	
Male	42 (39.6)	38 (66.7)	14 (33.3)	
Age (yr)				0.40
≤35	28 (26.4)	17 (60.7)	11 (39.3)	
36-59	60 (56.6)	33 (55.0)	27 (45.0)	
≥60	18 (17.0)	13 (72.2)	5 (27.8)	
Skin color				0.10
White	90 (84.9)	56 (62.2)	34 (37.8)	
Non-White	16 (15.1)	7 (43.7)	9 (56.3)	
Education level				0.70
Completed high school	76 (71.7)	46 (60.5)	30 (39.5)	
University education (complete/incomplete)	30 (28.3)	17 (56.7)	13 (43.3)	
Family income (Brazilian real)				0.20
≤3,162.00	54 (50.9)	29 (53.7)	25 (46.3)	
>3,162.00	52 (49.1)	34 (65.4)	18 (34.6)	
No. of people in the same residence				0.50
None	11 (10.4)	6 (54.5)	5 (45.5)	
1	33 (31.1)	18 (54.5)	15 (45.5)	
2	29 (27.4)	21 (74.4)	8 (27.6)	
3	14 (13.2)	7 (50.0)	7 (50.0)	
≥4	19 (17.9)	11 (57.9)	8 (42.1)	
People who tested positive in the same residence				0.01
None	60 (56.6)	30 (50.0)	30 (50.0)	
1	24 (22.6)	15 (62.5)	9 (37.5)	
≥2	17 (16.0)	15 (88.2)	2 (11.8)	
Comorbidities				
Cardiac	4 (3.8)	3 (75.0)	1 (25.0)	0.50
Respiratory	6 (5.7)	1 (16.7)	5 (83.3)	0.02
Diabetes	12 (11.3)	6 (50.0)	6 (50.0)	0.40
Hypertension	24 (22.6)	13 (54.2)	11 (45.8)	0.50

Values are presented as number (%).

The most frequent symptoms on day 0 were cough (52.4% in the experimental group, 62.8% in the control group), loss of taste (44.4% in the experimental group, 48.8% in the control group), and hyposmia (41.3% in the experimental group, 46.5% in the control group) (Table 2). All symptoms showed some relief during the 8 days of follow-up.

Table 2. Symptomatic individuals on day 0 who reported relief of symptoms for cough, loss of taste, hyposmia, dyspnea, sore throat, and fever over the first 6 days

Symptom	Total with symptom on day 0		Total patients with relief of symptoms on days 0-2			Total patients with relief of symptoms on days 2-4			Total patients with relief of symptoms on days 4-6		
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Control	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Control	p-value	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Control	p-value	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Control	p-value
Cough	33 (52.4)	27 (62.8)	12/33 (36.4)	12/27 (44.4)	0.4	18/33 (54.5)	11/27 (40.7)	0.5	9/33 (27.3)	6/27 (22.2)	0.8
Loss of taste	28 (44.4)	21 (48.8)	10/28 (35.7)	6/21 (28.6)	0.7	13/28 (46.4)	13/21 (61.9)	0.1	10/28 (35.7)	3/21 (14.3)	0.1
Hyposmia	26 (41.3)	20 (46.5)	6/26 (23.1)	7/20 (35.0)	0.3	15/26 (57.7)	9/20 (45.0)	0.7	9/26 (34.6)	4/20 (20.0)	0.2
Dyspnea	16 (25.4)	16 (37.2)	8/16 (50.0)	4/16 (25.0)	0.1	7/16 (43.7)	12/16 (75.0)	<0.05	5/16 (31.3)	2/16 (12.5)	0.8
Sore throat	13 (20.6)	10 (23.3)	10/13 (76.9)	5/10 (50.0)	0.2	4/13 (30.8)	6/10 (60.0)	0.4	2/13 (15.4)	3/10 (30.0)	0.8
Fever	7 (11.1)	4 (9.3)	4/7 (57.1)	3/4 (75.0)	0.5	2/7 (28.6)	1/4 (25.0)	0.3	2/7 (28.6)	-	-

Values are presented as number (%).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hydrogen peroxide.

Table 2 illustrates symptom relief throughout the treatments and presents a statistical comparison of the groups. The symptoms of cough, loss of taste, hyposmia, sore throat and fever did not show statistically significant differences between both groups, independent of the evaluated period. Dyspnea presented statistical

significance between days 2 and 4 ( $p < 0.05$ ), as 92.3% of the patients in the control group had relief, whereas symptom relief for dyspnea was reported by 58.3% of the experimental group. Patients treated with  $H_2O_2$  did not present a significantly different time to clinical relief compared to the control group in the intention-to-treat population (HR for clinical relief, 0.99; 95% CI, 0.60 to 1.63).

Forty-one patients (38.7%), including 10 hospitalized patients and 31 patients receiving treatment at home, had at least 1 person living in the same house who was infected before the study began. There were 170 family members living in the same residence as the patients included in the study, 73 of whom had already tested positive and were not included in the study. Thus, 97 family members were included: 61 in the experimental group and 36 in the control group. Of these, 9 tested positive before completing the study ( $3.0 \pm 1.2$  days; 1 in the control group and 8 in the experimental group). Eighty-six family members were tested, on average  $7.44 \pm 2.44$  days after the end of the treatment. Of these family members, 74 (86.0%) tested negative, 2 (2.3%) were immunoglobulin G (IgG)-reactive, 2 (2.3%) were immunoglobulin M (IgM)-reactive, and 8 (9.3%) were IgG-reactive and IgM-reactive ([Table 3](#)).

Table 3. Results of tests on family members

Variables	Total (n=86)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (n=51)	Control (n=35)
Negative	74 (86.0)	45 (88.2)	29 (82.9)
IgG	2 (2.3)	2 (3.9)	0 (0.0)
IgM	2 (2.3)	1 (2.0)	1 (2.9)
IgG and IgM	8 (9.3)	3 (5.9)	5 (14.3)

Values are presented as number (%).

IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M.

The symptoms most frequently reported by the participants who used the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution were burning throat (22.2%) and burning nose (31.7%) on day 2 (Table 4). Both symptoms showed a statistically significant difference between the groups for the 3 days that were evaluated.

Table 4. Frequency of adverse effects on each day

Adverse effects	Day 2			Day 4			Day 6		
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Control	p-value	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Control	p-value	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Control	p-value
Burning mouth	5 (7.9)	-	0.06	4 (6.6)	1 (2.3)	0.30	4 (6.7)	-	0.08
Burning throat	14 (22.2)	2 (4.8)	0.01	11 (18.0)	2 (4.8)	0.04	12 (20.0)	-	<0.05
Unpleasant taste of food after use	3 (4.8)	1 (2.3)	0.50	4 (6.6)	1 (2.3)	0.30	3 (5.0)	1 (2.3)	0.50
Feeling of thick tongue	-	-		3 (4.9)	-	0.10	1 (1.7)	-	0.40
Perceptible change in mucosa	-	-		-	-		-	-	
Burning nose	20 (31.7)	2 (4.8)	<0.01	21 (34.4)	2 (4.8)	<0.01	20 (33.3)	1 (2.3)	<0.01

Values are presented as number (%).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hydrogen peroxide.

## DISCUSSION

Initially, 193 patients were randomized in the present study. Subsequently, 4 were lost to follow-up, 4 progressed to the

intensive care unit, 61 tested negative for COVID-19, and 18 were excluded from the statistical analysis because they were asymptomatic on day 0. The final study sample consisted of 106 symptomatic adults, hospitalized or in treatment at home for COVID-19. The randomization in the present study was stratified, considering the characteristics “hospitalized” and “in treatment at home.” Most patients were between 36 years and 59 years old (56.6%), and hypertension (22.6%) and diabetes (11.3%) were the most frequent comorbidities. The results were similar to other studies in the area, where the average age of infected patients was 49 years old [16], and the most prevalent comorbidities were the same. These comorbidities are also associated with disease severity and prognosis [17,18].

In the present study, the mean time between the onset of symptoms and the beginning of the use of the solutions ( $9.2 \pm 3.4$  days) is a likely explanation of the lower frequency of fever than reported elsewhere in the literature. It is known and determined by the World Health Organization that RT-PCR testing must be performed 3-7 days after the first symptoms [19]. However, the local public health system was taking 7-15 days from the first symptoms to return the results, at which point many patients had no symptoms (and were excluded) or no longer had fever. In the present study, all symptoms showed some relief during the 8-day follow-up in both groups.

The data obtained in the present study demonstrated that the use of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as mouthwash and nasal spray was not effective on symptom relief in patients with COVID-19, rejecting the first study hypothesis. This hypothesis was formulated considering that H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> can damage or destroy the virus lipid layer, which could reduce the viral load of infected individuals and affect the symptoms of the disease [10,20]. The symptoms of cough, loss of taste, hyposmia, sore throat, and fever showed no significant differences between the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and placebo groups in any of the periods evaluated. Only dyspnea resulted in significance between the second and fourth days, in favor of the control group ( $p < 0.05$ ). However, this difference cannot be attributed to the solutions, because between day 0 and day 2, a contrary effect was observed: 50.0% of patients from the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> group and 25.0% of patients from the control group experienced relief. A recent study [21] testing the association between 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mouthwash and the viral load of patients with COVID-19 found no efficacy of the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution in reducing the viral load. However, the results of this mentioned study could be considered inconclusive, due to the very small sample size (12 SARS-CoV-2-positive patients). The preliminary results of the present study already demonstrated no significant difference between the placebo and experimental groups for hospitalized patients. However, 75% of the experimental group patients

presented a decrease in the symptom of difficulty breathing between days 0-2 [14].

Human-to-human transmission of SARS-CoV-2 occurs mainly between family members, including asymptomatic patients [5], and especially when a large number of people are living in the same residence. Data on SARS-CoV-2 transmission to family contacts is still limited. Patients' family members who had never tested positive for SARS-CoV-2 before the experiment also used the solutions, and this study evaluated whether they became infected. There were 170 family members living in the same households as the included COVID-19 patients, 73 of whom had already been infected with SARS-CoV-2 and were excluded, leaving 97 family members who were included, 9 of whom had a positive diagnosis before finishing the 7-day use of the solutions and were also excluded. Eighty-six family members were tested after the end of the study using the rapid blood sample test. This test detects IgG and IgM, with a mean clinical sensitivity above 90% for a positive reaction after more than 4 days. The transmission between the index patients and the family members tested was lower in both groups than has been reported in the literature [22,23]. Due to the small number of positive family members, the second hypothesis regarding the infection of patients' family members remains inconclusive. It is important to mention here the present randomized clinical trial was developed

before the first reports of the Brazilian SARS-CoV-2 variant P.1 [24].

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> has been used in dentistry for more than 70 years. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> at 3% or less has been used daily for up to 6 years and has shown occasional transient irritating effects only in a small number of individuals with pre-existing ulceration, or when high levels of salt solutions have been simultaneously administered [25]. Even though the present study only prescribed the solutions for 7 days (gargling 3 times a day, nasal spray twice a day), some adverse effects were observed. The most frequent reports in the experimental group were burning throat and burning nose, resulting in statistically significant differences on all days of follow-up. Given the adverse effects, even though they were transient, and the lack of effectiveness, we advise against the use of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as a mouthwash and nasal spray to relieve COVID-19 symptoms and transmission, even at different concentrations or for different periods. The present study has some limitations. Positive patients showed some resistance to participating in the study, especially those who were hospitalized. In addition, the time between the first symptoms and informing the individual of their positive result meant that many patients no longer had symptoms when they were contacted to start the treatment. Seeking to circumvent this issue, the researchers included some patients even before their RT-PCR test results were known. However,

approximately 80% of them tested negative and were eliminated from the study, which explains the difference in the sample size of the groups.

In conclusion, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was not effective for the relief of symptoms of patients with COVID-19. Moreover, it was associated with transient adverse effects such as burning sensations in the nose and throat.

### **CONFLICT OF INTEREST**

The authors have no conflicts of interest to declare for this study.

### **FUNDING**

Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conceptualization: PHC, MBDD. Data curation: KC. Formal analysis: KC. Funding acquisition: MBDD. Methodology: HC, THJP, RBS, UL, VPA, VWG. Project administration: PHC, MBDD, HC. Writing – original draft: MBDD, PHC, HC. Writing – review & editing: KC, RBS, UL, VPA, VWG, THJP

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors are grateful to the Clinics Hospital from Passo Fundo, the City Hall of Passo Fundo, and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for supporting this research. The authors would like to express their

gratitude to Dr. Jeferson Steffanello Piccin and Dr. Charise Dallazem Bertol for their help with the solutions.

## **REFERENCES**

1. Candel FJ, San-Román J, Barreiro P, Canora J, Zapatero A, Carretero M, et al. Integral management of COVID-19 in Madrid: turning things around during the second wave. *Lancet Reg Health Eur* 2021;2:100039. PMID: [34056629](#)
2. Asghar M, Din M. The expected second wave of COVID-19. *Int J Clin Virol* 2020;4:109-110.
3. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395:e39. PMID: [32035510](#)
4. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* 2020;368:489-493. PMID: [32179701](#)
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. PMID: [32109013](#)
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-582. PMID: [32150748](#)
7. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission

- routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020;12:9. PMID: [32127517](#)
8. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-1179. PMID: [32074444](#)
9. Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin Oral Investig* 2020;24:2925-2930.
10. Caruso AA, Del Prete A, Lazzarino AI. Hydrogen peroxide and viral infections: a literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic. *Med Hypotheses* 2020;144:109910. PMID: [32505069](#)
11. Wang Z, Ma W, Zheng X, Wu G, Zhang R. Household transmission of SARS-CoV-2. *J Infect* 2020;81:179-182. PMID: [32283139](#)
12. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104:246-251. PMID: [32035997](#)
13. Omidbakhsh N, Sattar SA. Broad-spectrum microbicidal activity, toxicologic assessment, and materials compatibility of a new generation of accelerated hydrogen peroxide-based environmental surface disinfectant. *Am J Infect Control* 2006;34:251-257. PMID: [16765201](#)

14. Di Domênico MB, Cesca H, Ponciano TH, Dos Santos RB, Lenz U, Antunes VP, et al. Effectiveness of hydrogen peroxide as auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients in Brazil: preliminary results of a randomized double-blind clinical trial. *Epidemiol Health* 2021;43:e2021032. PMID: [33957025](#)
15. Zhang J, Zhang X, Liu J, Ban Y, Li N, Wu Y, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: a useful complement to nucleic acid testing. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106861. PMID: [32771946](#)
16. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* 2020;15:e0234765. PMID: [32574165](#)
17. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020;127:104371. PMID: [32315817](#)
18. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-95. PMID: [32173574](#)
19. World Health Organization. Coronavirus; 2020 [cited 2021 Jun

- 1]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab= tab 1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1).
20. O'Donnell VB, Thomas D, Stanton R, Maillard JY, Murphy RC, Jones SA, et al. Potential role of oral rinses targeting the viral lipid envelope in SARS-CoV-2 Infection. *Function (Oxf)* 2020;1:zqaa002. PMID: [33215159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215159/)
21. Gottsauner MJ, Michaelides I, Schmidt B, Scholz KJ, Buchalla W, Widbiller M, et al. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clin Oral Investig* 2020;24:3707-3713.
22. Lewis NM, Chu VT, Ye D, Connors EE, Gharpure R, Laws RL, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 in the United States. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1166.
23. Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, Hall EW, Hoefler D, Backenson BP, et al. COVID-19 testing, epidemic features, hospital outcomes, and household prevalence, New York State-March 2020. *Clin Infect Dis* 2020;71:1953-1959.
24. Maggi F, Novazzi F, Genoni A, Baj A, Spezia PG, Focosi D, et al. Imported SARS-CoV-2 variant P.1 in traveler returning from Brazil to Italy. *Emerg Infect Dis* 2021;27:1249-1251. PMID: [33567246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567246/)
25. Marshall MV, Cancro LP, Fischman SL. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol* 1995;66:786-796.

# APÊNDICES

## APÊNDICE 1 Aprovação da Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa (CONEP)

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFETIVIDADE DA ADMINISTRAÇÃO DE PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO NA FORMA DE GARGAREJO E SPRAY NASAL COMO TRATAMENTO AUXILIAR DE PACIENTES SUSPEITOS E INFECTADOS COM SARS-COV-2

**Pesquisador:** Pedro Henrique Corazza

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 3

**CAAE:** 31752720.1.0000.5342

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.071.153

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1555871.pdf", gerado na Plataforma Brasil em 29/05/2020.

#### RESUMO

Muitas medidas estão sendo tomadas por governos de todo o mundo, em consenso com a OMS, no combate ao SARS-CoV-2. A redução da carga viral nas vias aéreas superiores de pacientes assintomáticos ou com sintomas leves e moderados pode ser uma alternativa para reduzir a taxa de internação e complicações causadas por infecção por coronavírus. O objetivo do estudo é avaliar a efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (2%) e spray nasal (0,5%) como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com o novo coronavírus. O estudo será um Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego. Ocorrerá na cidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. Terá participação de pesquisadores da Universidade de Passo Fundo (promotora do estudo), Hospital São Vicente de Paula e Hospital das Clínicas. Serão utilizados grupos de pacientes internados com Covid-19,

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.071.153

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1555871.pdf	29/05/2020 20:37:28		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	29/05/2020 20:35:50	Pedro Henrique Corazza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_com_destaque.pdf	29/05/2020 20:34:33	Pedro Henrique Corazza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_limpa.pdf	29/05/2020 20:34:16	Pedro Henrique Corazza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_revisado.pdf	29/05/2020 20:33:45	Pedro Henrique Corazza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	nao_inicio_da_pesquisa.pdf	13/05/2020 15:58:43	Pedro Henrique Corazza	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	13/05/2020 15:56:47	Pedro Henrique Corazza	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

BRASILIA, 05 de Junho de 2020

Assinado por:

Jorge Alves de Almeida Venancio  
(Coordenador(a))

## **APÊNDICE 2 Termo de consentimento livre e esclarecido**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Efetividade da administração de Peróxido de Hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com Covid-19”, de responsabilidade do pesquisador Pedro Henrique Corazza. JUSTIFICATIVA: A redução da quantidade de vírus nas vias aéreas superiores (nariz e garganta) de pacientes sem sintomas ou com sintomas leves e moderados pode ser uma opção para reduzir as internações em hospitais e as complicações causadas pela infecção por Coronavírus. O peróxido de hidrogênio em baixas concentrações pode ser um produto auxiliar nessa redução, devido suas propriedades. OBJETIVOS: Avaliar o efeito da utilização de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (1%) e spray nasal (0,5%) como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com o novo Coronavírus. PROCEDIMENTOS: No início do estudo será sorteado o grupo que você irá participar (experimental ou placebo). Após isso, você receberá um frasco

com um líquido para realizar gargarejos por 30 segundos, 3 vezes ao dia, por 7 dias. Após o gargarejo, você deverá cuspir. Receberá também um spray nasal para aplicação de 1 jato em cada narina 2 vezes ao dia por 7 dias. Se você estiver internado no hospital será monitorado por um pesquisador responsável, que preencherá o formulário da pesquisa, quanto à evolução dos seus sintomas. Se você estiver em isolamento domiciliar será contatado pelos pesquisadores a cada 3 dias durante 15 dias (5 vezes no total), esse contato será por telefone ou mensagens instantâneas (WhatsApp).

**POSSÍVEIS DESCONFORTOS E RISCOS:** Apesar de ser muito raro de acontecer, você poderá sentir um leve desconforto na mucosa oral (boca) ou nasal (nariz). Os produtos utilizados não trazem riscos para a saúde, podendo, no máximo, não interferir nos seus sintomas.

**BENEFÍCIOS:** Ao participar da pesquisa, você estará ajudando com a avaliação do efeito de um produto seguro e barato com potencial de diminuir os sintomas respiratórios da Covid-19.

Os riscos são mínimos, mas se ocorrer algum dano (ardência/desconforto ou lesão na boca ou nariz), comprovado, decorrente da sua participação na pesquisa, você terá o direito à assistência gratuita pelo tempo que for necessário. Se ocorrerem danos decorrentes da pesquisa, você terá direito à indenização. Você terá a garantia de receber esclarecimentos sobre a pesquisa, e poderá ter acesso aos seus dados em qualquer etapa do estudo.

Sua participação nessa pesquisa não é obrigatória e você pode desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento. Você não terá qualquer despesa para participar da presente pesquisa e não receberá pagamento pela sua participação. O seu nome, dados pessoais e relacionados à sua identificação não serão divulgados. Os resultados da pesquisa serão divulgados, mas você terá a garantia do sigilo e da confidencialidade dos dados. Caso você tenha dúvidas sobre o comportamento dos pesquisadores e caso se considera prejudicado (a) na sua dignidade e autonomia, você pode entrar em contato com os pesquisadores: Pedro Henrique Corazza, telefone (54)996980088, Marielle Bazzo Di Domênico, telefone (54)999025536, Henrique Cesca, telefone (54)996710949, ou com o PPGOdonto, telefone (54)3316-8395. Pode também entrar em contato com os pesquisadores pelo endereço: Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Prédio A7, 3º andar, Universidade de Passo Fundo, Campus I - BR 285, Bairro São José - CEP 99052-900, Passo Fundo/RS.

Também pode consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UPF, pelo telefone (54) 3316-8157, no horário das 08h às 12h e das 13h30min às 17h30min, de segunda a sexta-feira. O Comitê está localizado no Campus I da Universidade de Passo Fundo, na BR 285, Bairro São José, Passo Fundo/RS. O Comitê de Ética em pesquisa exerce papel consultivo e, em especial, educativo, para assegurar a formação continuada dos pesquisadores e promover a

discussão dos aspectos éticos das pesquisas em seres humanos na comunidade. Dessa forma, se você concorda em participar da pesquisa como consta nas explicações e orientações acima, coloque seu nome no local indicado abaixo. Desde já, agradecemos a sua colaboração e solicitamos a sua assinatura de autorização neste termo, que será também assinado pelo pesquisador responsável em duas vias, sendo que uma ficará com você e outra com o (a) pesquisador (a).

Passo Fundo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_.

Nome do (a) participante:

---

Assinatura:

---

Nome do (a) pesquisador (a):

---

Assinatura:

---

## APÊNDICE 3 FORMULÁRIO 1 (Pacientes Índice – Positivos em tratamento domiciliar)

FORMULÁRIO 1 (Pacientes Índice – Positivos em tratamento domiciliar)

Nro \_\_\_\_\_

Alocação: ( ) A ( ) B ( ) C ( ) D ( ) E ( ) F

Nome: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: ( ) 0-Feminino ( ) 1-Masculino

Endereço:

\_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

### SOCIOECONÔMICO

Considerando todas as pessoas que residem em sua casa, qual sua renda familiar mensal?

- ( ) 0- Até 1 salário mínimo ( ) 1- de 1 a 3 salários mínimos  
( ) 2- de 3 a 6 salários mínimos ( ) 3- de 6 a 9 salários mínimos  
( ) 4- acima de 9 salários mínimos

Escolaridade:

- ( ) 0- Analfabeto ( ) 1- fundamental incompleto ( ) 2- fundamental completo  
( ) 3- médio incompleto ( ) 4- médio completo ( ) 5- superior incompleto  
( ) 6- superior completo

Dentre as seguintes alternativas, qual você se reconhece ou se identifica como sua cor ou raça?

- ( ) 0- Branco ( ) 1- Preto ( ) 2- Pardo ( ) 3- Amarelo ( ) 4- Indígena

### FAMÍLIA

Quantas pessoas moram na mesma casa com o paciente: ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ou mais

Familiar 1: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Familiar 2: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Familiar 3: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Familiar 4: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Dentre os indivíduos que residem na mesma casa, você foi o primeiro a testar positivo?

- ( ) 0- Sim ( ) 1- Não, existe mais um indivíduo que já havia testado positivo  
( ) 2- Não, existem dois ou mais indivíduos que já havia testado positivo

Partindo do dia que você buscou atendimento (ou buscou a realização do teste, caso o paciente foi somente ao laboratório fazer o teste), há quantos dias foi seu último contato com os familiares?

- ( ) 0- no mesmo dia ( ) 3- três dias  
( ) 1- um dia ( ) 4- quatro dias  
( ) 2- dois dias ( ) 5- cinco dias

## DADOS RELATIVOS À DOENÇA

Data de início da utilização das soluções do estudo: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Paciente apresenta comorbidades? ( ) 0- Sim ( ) 1- Não

Se sim, quais:

( ) 0- Cardíacas ( ) 1- Respiratórias ( ) 2- Diabetes ( ) 3- Imodeprimido ( ) 4- Hipertensão

Outra(s): \_\_\_\_\_

**Tipo sanguíneo:**

( ) 0= A+ ( ) 1= A ( ) 2= B+ ( ) 3= B- ( ) 4= AB+ ( ) 5= AB-

( ) 6= O+ ( ) 7= O- ( ) 8= Não sabe

Partindo do dia em que iniciou a utilização da solução, há quanto tempo teve os primeiros sintomas suspeitos de COVID-19?

( ) 0- entre 0 e 3 dias atrás ( ) 1- entre 4 e 6 dias atrás ( ) 2- entre 7 e 9 dias atrás

( ) 3- entre 10 e 12 dias atrás ( ) 4- fazem 13 ou mais dias ( ) 5 - não teve sintomas

Você sentiu algum dos sintomas abaixo (caso o paciente não tenha sentido preencha com "0")? Em caso positivo, qual a gravidade do sintoma – leve, moderado ou grave?

0 – nenhuma

1 - leve

2 - moderada

3 – grave

DATA	Dias após início do trat	Febre	Tosse	Perda do olfato	Perda de paladar	Dificuldade para respirar	Dor de garganta	Dor no corpo
	0							
	2							
	4							
	6							
	8							

\* O número será correspondente ao relato do paciente.

Paciente procurou atendimento médico após iniciar o uso das soluções: ( ) 0- Sim ( ) 1- Não

Caso sim, quantos dias após o início do tratamento?

( ) 0- No dia ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4

( ) 5 ( ) 6 ( ) 7

Paciente precisou ser internado: ( ) 0- Sim ( ) 1- Não

Caso sim, quantos dias após o início do tratamento?

( ) 0- No dia ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4

( ) 5 ( ) 6 ( ) 7

## DADOS RELATIVOS À SOLUÇÃO

Você sentiu algum dos sintomas abaixo (caso o paciente não tenha sentido preencha com “0”)? Em caso positivo, qual a gravidade do sintoma – leve, moderado ou grave?\*

0 – nenhuma

1 - leve

2 - moderada

3 - grave

		DIA						
			2	3	4	5	6	7
Boca	Queimação ou ardência da boca							
	Queimação ou ardência da garganta							
	Sabor desagradável dos alimentos após o uso							
	Sensação de língua grossa							
	Mudança na mucosa visualmente perceptível							
Nariz	Queimação ou ardência no nariz							

## APÊNDICE 4 FORMULÁRIO 2 (Familiares de pacientes em tratamento domiciliar)

FORMULÁRIO 2 (Familiares de pacientes em tratamento domiciliar)

Nro do paciente índice: \_\_\_\_\_  
Nro dentro da família: \_\_\_\_\_

Alocação: ( ) A ( ) B ( ) C ( ) D ( ) E ( ) F

Nome: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_  
Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: ( ) 0-Feminino ( ) 1-Masculino

Endereço: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

### SOCIOECONÔMICO

Considerando todas as pessoas que residem em sua casa, qual sua renda familiar mensal?  
(Essa informação pode ser copiada do caso índice)

- ( ) 0- Até 1 salário mínimo ( ) 1- de 1 a 3 salários mínimos  
( ) 2- de 3 a 6 salários mínimos ( ) 3- de 6 a 9 salários mínimos  
( ) 4- acima de 9 salários mínimos

Escolaridade:

- ( ) 0- Analfabeto ( ) 1- fundamental incompleto ( ) 2- fundamental completo  
( ) 3- médio incompleto ( ) 4- médio completo ( ) 5- superior incompleto  
( ) 6- superior completo

Dentre as seguintes alternativas, qual você se reconhece ou se identifica como sua cor ou raça?

- ( ) 0- Branco ( ) 1- Preto ( ) 2- Pardo ( ) 3- Amarelo ( ) 4- Indígena

### DADOS RELATIVOS À DOENÇA

Testou positivo para covid- 19 antes do início dessa pesquisa: ( ) 0- Sim ( ) 1- Não ( ) 2- Não realizou teste

Data de início da utilização das soluções do estado: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Paciente apresenta comorbidades? ( ) 0- Sim ( ) 1- Não

Se sim, quais:

- ( ) 0- Cardíacas ( ) 1- Respiratórias ( ) 2- Diabetes ( ) 3- Imunodeprimido ( ) 4- Hipertensão

Outra(s): \_\_\_\_\_

Tipo sanguíneo:

- ( ) 0= A+ ( ) 1= A ( ) 2= B+ ( ) 3= B- ( ) 4= AB+ ( ) 5=AB-  
( ) 6= O+ ( ) 7= O- ( ) 8= Não sabe

Você sentiu algum dos sintomas abaixo (caso o paciente não tenha sentido preencha com "0")? Em caso positivo, qual a gravidade do sintoma – leve, moderado ou grave?\*

	0 – nenhuma	1 - leve	2 - moderada	3 - grave				
DATA	Dias após início do trat	Febre	Tosse	Perda do olfato	Perda de paladar	Dificuldade para respirar	Dor de garganta	Dor no corpo
	0							
	2							
	4							
	6							
	8							

\* O número será correspondente ao relato do paciente.

Paciente procurou atendimento médico após iniciar o uso das soluções:

( ) 0- Sim ( ) 1- Não

Caso sim, quantos dias após o início do tratamento?

( ) 0- No dia ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4  
( ) 5 ( ) 6 ( ) 7

Paciente precisou ser internado: ( ) 0- Sim ( ) 1- Não

Caso sim, quantos dias após o início do tratamento?

( ) 0- No dia ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4  
( ) 5 ( ) 6 ( ) 7

#### DADOS RELATIVOS À SOLUÇÃO

Você sentiu algum dos sintomas abaixo (caso o paciente não tenha sentido preencha com "0")? Em caso positivo, qual a gravidade do sintoma – leve, moderado ou grave?\*

	0 – nenhuma	1 - leve	2 - moderada	3 - grave				
	DIA							
		1	2	3	4	5	6	7
Boca	Queimação ou ardência da boca							
	Queimação ou ardência da garganta							
	Sabor desagradável dos alimentos após o uso							
	Sensação de língua grossa							
	Mudança na mucosa visualmente perceptível							
Nariz	Queimação ou ardência no nariz							

Após 6 dias da finalização do gargarejo e aplicação do spray nasal, o resultado do teste rápido foi:

( ) 0- Negativo (C)  
( ) 1- IgG  
( ) 2- IgM  
( ) 3- IgG e IgM