

Artigo Original

## Terapia oxigênio-ozônio para manejo da mucosite oral pós transplante de células-tronco hematopoéticas: estudo quase-experimental\*

Oxygen-ozone therapy for management of oral mucositis after hematopoietic stem cell transplantation: a quasi-experimental study

*Terapia de oxígeno-ozono para el manejo de la mucositis oral post trasplante de células madre hematopoyéticas: estudio cuasiexperimental*

Káryta Jordana Santos de Paula<sup>1</sup>, Márcia Helena de Souza Freire<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

\*Extraído da dissertação "Ozonioterapia na mucosite oral em pacientes pós-transplante de células-tronco hematopoéticas: um estudo de intervenção com produção de tecnologia assistencial", Programa de Pós-Graduação Prática do Cuidado em Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

### Resumo

**Objetivo:** investigar o efeito da Terapia Oxigênio-Ozônio (TOO) no manejo da mucosite oral (MO) pós Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH). **Método:** estudo quase-experimental. Critérios de inclusão: idade superior a 7 anos e MO Grau I. Participaram 17 pacientes alocados no Grupo Controle (n=8) ou Grupo de Intervenção (n=9). O protocolo consistiu em bochechos com Água para Injeção Ozonizada, concentração de ozonização de 56 µg/L e fluxo de Oxigênio medicinal de 1/4L, durante 15 minutos, duas vezes ao dia. Avaliou-se o grau de MO, escores de dor, hemoculturas positivas e tempo de internamento. Análise com teste U de Mann-Whitney. **Resultados:** no Grupo Intervenção observou-se predomínio de MO Grau II; a evolução do grau da MO e escore de dor foi estatisticamente menor com p<0,05, entre os dias D+6 ao D+11; média de 7,3 dias a menos de internação. **Conclusão:** os efeitos da TOO na MO no pós TCTH são positivos.

**Descritores:** Estomatite; Terapias Complementares; Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; Enfermagem; Enfermagem Oncológica

### Abstract

**Objective:** to investigate the effect of Oxygen-Ozone Therapy (OOT) in the management of oral mucositis (OM) after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). **Method:** quasi-experimental study. Inclusion criteria: age over 7 years and OM Grade I. Seventeen patients participated and were allocated to the Control Group (n=8) or Intervention Group (n=9). The protocol consisted of mouthwashes with Water for Ozonated Injection, ozonation concentration of 56 µg/L and medicinal oxygen flow of 1/4L, for 15 minutes, twice a day. The OM grade, pain scores, positive blood cultures and length of hospital stay were assessed. Analysis using the

Mann-Whitney U test. **Results:** in the Intervention Group, a predominance of Grade II OM was observed; the evolution of the OM grade and pain score was statistically lower with  $p < 0.05$ , between days D+6 to D+11; it was also observed an average of 7.3 days less of length of stay. **Conclusion:** the effects of OOT on OM after HSCT are positive.

**Descriptors:** Stomatitis; Complementary Therapies; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Nursing; Oncology Nursing

## Resumen

---

**Objetivo:** investigar el efecto de la Terapia de Oxígeno-Ozono (TOO) en el manejo de la mucositis oral (MO) post Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH). **Método:** estudio cuasiexperimental. Criterios de inclusión: edad superior a 7 años y MO Grado I. Participaron 17 pacientes asignados al Grupo Control (n=8) o Grupo de Intervención (n=9). El protocolo consistió en enjuagues con Agua para Inyección Ozonizada, concentración de ozonización de 56  $\mu\text{g/L}$  y flujo de Oxígeno medicinal de 1/4L, durante 15 minutos, dos veces al día. Se evaluó el grado de la MO, puntuaciones de dolor, hemocultivos positivos y tiempo de internación. Análisis con prueba U de Mann-Whitney. **Resultados:** en el Grupo Intervención se observó predominio de la MO Grado II; la evolución del grado de la MO y la puntuación del dolor fue estadísticamente menor con  $p < 0,05$ , entre los días D+6 hasta D+11; media de 7,3 días menos de internación. **Conclusión:** los efectos de la TOO en la MO en el post TCMH son positivos.

**Descriptorios:** Estomatitis; Terapias Complementarias; Transplante de Células Madres Hematopoyéticas; Enfermería; Enfermería Oncológica

## Introdução

A mucosite oral (MO) é um evento estomatológico de elevada frequência e fortemente impactante na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopóéticas (TCTH). Afeta entre 42% a 98% dos indivíduos que recebem altas doses de agentes citostáticos no período de condicionamento pré-transplante.<sup>1</sup>

A MO caracteriza-se por dano mediado por Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) e é resultante do elevado estresse oxidativo, ocasionado por agentes quimioterápicos e radioterápicos. A MO começa com sensação de queimação na cavidade oral e, posteriormente, a lesão evolui para quadros eritematosos, erosivos e inflamatórios com formação de úlceras.<sup>2</sup> O dano extenso à mucosa pode ser intensamente doloroso, causando refratariedade ao manejo analgésico agressivo. Na MO grave, o paciente sofre de úlceras confluentes, as quais causam dor extremada que impede a ingestão oral, aumenta o risco de infecção local e sistêmica e ainda, onera o custo dos recursos em saúde.<sup>1</sup>

A MO, no TCTH, desenvolve-se em cerca de três ou quatro dias após a infusão de células-tronco hematopóéticas. Entre dois a quatro dias, após o início dos sintomas, a MO pode progredir para ulceração que permanece de sete a dez dias e, à medida que

acontece o aumento neutrofílico, que é progressivo no paciente, a MO apresenta regressão espontânea.<sup>3</sup>

Para a profilaxia e tratamento da MO, os Guidelines da *Multinacional Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e a *International Society of Oral Oncology* (ISOO), recomendam: fotobiomodulação (FBM) ou laser de baixa potência intraoral; crioterapia; e, uso de *Keratinocyte growth fator* (KGF-1: Fator de Crescimento de Queratinócitos) via endovenosa, em pacientes com câncer hematológico que foram submetidos ao protocolo de TCTH com *Total Body Irradiation* (TBI - Irradiação Corporal Total).<sup>4</sup>

Como evento multifatorial em sua etiologia, a profilaxia e o manejo da MO ainda não são claramente definidos e, há variações nas abordagens entre os centros de referência. Entre as razões para as limitadas abordagens preventivas e terapêuticas apontam-se: disponibilidade de inúmeros cuidados bucais acessíveis que interferem na padronização das técnicas; dificuldade em implantar diretrizes (sobretudo no âmbito pediátrico); falta de consistência entre as várias diretrizes existentes; assim como, a preferência por visões desatualizadas, que se sobrepõem sobre as recentes evidências científicas. O tratamento, majoritariamente, prossegue com caráter paliativo e de suporte, com objetivo de aliviar os sintomas, acelerar o reparo tecidual e controlar eventuais infecções de origem bucal. Valendo-se ainda da aplicação de anestésicos, drogas anti-inflamatórias, colutórios antissépticos e agentes antimicrobianos.<sup>1,5</sup>

Há uma gama de estudos científicos de elevada evidência, destacadamente na área de Odontologia, os quais reforçam a relevância da Terapia Oxigênio (O<sub>2</sub>) - Ozônio (O<sub>3</sub>) (TOO), também conhecida como Ozonioterapia. Trata-se de uma terapia pró-oxidativa moderada, eficiente para tratamentos periodontais e bucais.<sup>6-8</sup> Quanto a aplicabilidade da TOO, em determinadas enfermidades, registram-se que pode ser combinada com terapias convencionais de forma sinérgica, com grande potencial terapêutico, visto que, na fisiopatologia, estão envolvidos processos oxidativos, inflamatórios e infecciosos.<sup>2,6-7</sup>

Recentemente, descobriu-se que a perda da expressão de Fator Nuclear Derivado de Eritróide 2 (Nrf2), mediante exposição à radiação, sensibilizou o epitélio da língua de camundongos.<sup>2,9</sup> Este resultado demonstra que a ativação do Nrf2 tem potencial de prevenir o desenvolvimento de MO. Os resultados experimentais

demonstraram que o Ozônio (O<sub>3</sub>) *ex vivo* ou *in vivo* pode ativar o Nrf2. Assim, esse mecanismo pode explicar o alvo genômico do O<sub>3</sub>, inclusive da água ozonizada, que induz a transcrição de proteínas enzimáticas como Dismutase (SOD), Catalase (Cat), provendo, de forma ativa, proteção contra os efeitos prejudiciais dos radicais livres no processo patológico da MO.<sup>2,9</sup>

Vale destacar que a Ozonioterapia apresenta crescente adoção e regulamentação em todo o mundo. Em 2020, segundo a Declaração de Madrid,<sup>10</sup> um documento de consenso internacional sobre as boas práticas com a terapia, suas vias de aplicação e dosimetria, indicações e contraindicações, a mesma se encontrava regularizada em 13 países. Cerca de sete países enfatizavam a instituição da prática para tratamento da dor, no âmbito da saúde pública, ou seja, governamental. Vale ressaltar, como embasamento teórico-científico, que a *Declaración de Madrid sobre la Ozonioterapia*<sup>10</sup> é um documento oficial da *International Scientific Committee of Ozone Therapy* (ISCO3) e consenso mundial, que unifica os critérios de aplicação além de padronizar os protocolos de administração da Ozonioterapia por diferentes vias, dentre as locais e sistêmicas, com aplicabilidade evidenciada para um número significativo de doenças.

Atualmente fala-se em mais de 50 países, com avanço da abrangência do âmbito público. No Brasil, a Ozonioterapia compõe o rol de Práticas Integrativas e Complementares, desde 2018, mediante a Portaria nº 702, de 21 de março de 2018,<sup>11</sup> que inclui mais práticas à Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC), sendo relevante o desenvolvimento de pesquisas que comprovem seus efeitos e contribuições no estado de saúde dos indivíduos. O objetivo do estudo foi investigar o efeito da TOO no manejo da MO pós TCTH.

## **Método**

Estudo Quase-experimental com alocação dos participantes em dois grupos, o Grupo Controle que recebeu a Terapia Padrão (TP) e, o Grupo Intervenção que recebeu a terapia com TOO. A intervenção clínica se deu de forma aberta, sem mascaramento ou cegamento para a pesquisadora ou para os participantes da pesquisa, devido a água ozonizada apresentar odor característico, dificultando aplicação de alguma estratégia de mascaramento.

Os estudos quase-experimentais não contemplam todas as características de um experimento verdadeiro, e ocorrem na vigência de alguma impossibilidade do controle experimental completo. Sabe-se que os desenhos de estudos experimentais e quase-experimentais são os mais indicados quando se deseja analisar uma relação de causa e efeito.<sup>12</sup> Ressalta-se que não foi possível o desenvolvimento de um estudo clínico randomizado devido às complexidades dos pacientes em processo de TCTH, como o uso de diversas classes medicamentosas (antibióticos, antifúngicos, corticosteroides, vitaminas, entre outros); amostragem heterogênea; e, devido à etiologia multifatorial da MO.

A TOO é bastante difundida na Medicina Veterinária e Odontologia. Nesta última, foram demonstrados sucessos com o gerenciamento de cicatrização de feridas, cárie dentária, líquen plano oral, gengivite e periodontite, halitose, osteonecrose da mandíbula, dor pós-cirúrgica, placa e biofilmes, canais radiculares, hipersensibilidade à dentina, distúrbios da articulação temporomandibular e clareamento dentário.<sup>13-15</sup> De maneira que, os artigos que embasam a ozonização da água estão sustentados por tais cenários profissionais.

Estabeleceu-se uma etapa pré-clínica, na qual os procedimentos foram realizados, em agosto de 2020, no ambiente da indústria do gerador de ozônio utilizado, na cidade de São José dos Campos, São Paulo, Brasil. O conjunto de recursos organizados para a obtenção das soluções ozonizadas, nas concentrações necessárias, constituiu-se por: cilindro de oxigênio medicinal; válvula reguladora de fluxo com manômetro; aparelho gerador de ozônio (Registro na ANVISA nº 8150910000, OZONE & LIFE®, modelo O&L1.5 RM); torre ozonizadora de líquidos (Ozone & Life®); Kit-7423 (Vacu-vials®); e, Espectrofotômetro. Foram testadas as seguintes soluções: água de injeção estéril (AIE); água monodestilada não estéril; água bidestilada não estéril; e, solução fisiológica (SF) a 0,9%. Respeitando a solubilização do gás Ozônio em meio aquoso por intermédio do baixo fluxo de Oxigênio ( $\frac{1}{4}$  de fluxo).<sup>16</sup>

Para a padronização do procedimento foi estabelecido o volume de 500 mL, respeitando ser um volume compatível às diferentes marcas de torre ozonizadora, garantindo assim a reprodutibilidade do processo. O período de ozonização de todas as soluções testadas foi mensurado com espectrofotômetro em diferentes tempos (05, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos). A partir do volume padronizado, de 500 mL de AIE, a ozonização para o estudo quase-experimental aplicou concentração de Ozônio (O<sub>3</sub>) de

56 µg/mL, à ¼ de fluxo de Oxigênio Medicinal (O<sub>2</sub>), durante 15 minutos. Atenta-se que o local não permitiu o controle da temperatura do ambiente, a qual, durante todos os testes, variou entre 19°C e 30°C. Nestas condições, chegou-se a uma concentração final da solução de 9,94 µg/mL de Ozônio saturado em AIE.<sup>16</sup>

Esta pesquisa foi conduzida na unidade de internação do Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO), do Complexo Hospital de Clínicas, da Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR), o qual é referência internacional para esta modalidade de tratamento.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do referido Hospital, em 10 de maio de 2020, sob o Parecer nº 4.018.509. Quanto aos participantes da pesquisa, os mesmos foram abordados no momento da internação ou nos dias que se seguiram. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) adulto, o TCLE responsável legal, e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) foram lidos em conjunto com os pacientes e seus respectivos representantes legais. O TALE foi adotado com linguagem acessível para menores de idade ou pacientes legalmente incapazes. Após a leitura do TCLE/TALE, os pacientes adultos, e os respectivos responsáveis legais por crianças participantes da pesquisa, assinaram os referidos termos. Todos os pacientes, admitidos no STMO do CHC/UFPR para o TCTH, que eram elegíveis e que aceitaram participar, foram randomizados.

O período de coleta de dados foi de 17 de setembro de 2020 até 08 de abril de 2021.

A avaliação oral diária ocorreu a partir do D+1 para todos, e a aplicação do bochecho com TOO iniciou somente quando a MO Grau I estava instalada. Esta conduta se justifica pelo fato de a instalação da MO ser multifatorial, e cada paciente poder manifestá-la em dias díspares. Somado ao fato de o estudo ser baseado na avaliação do manejo da MO, houve a necessidade da presença de MO para aplicação da TOO. Justificando, portanto, a padronização do início da TOO à partir do Grau I de MO.

A inclusão dos pacientes foi desenvolvida mediante os seguintes critérios: idade superior a 7 anos; submetidos ao TCTH; e, com MO instalada (Grau I). Como critérios de exclusão elencaram-se: portadores de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD); hipertireoidismo tóxico; alterações graves de coagulação; hemorragia aguda e massiva; instabilidade cardiovascular severa; intoxicação aguda por álcool; infarto agudo do miocárdio; durante estado convulsivo;

hemocromatose; pacientes com tratamento recente com ferro e cobre; e, participante de outra pesquisa vigente no serviço.

Aqueles pacientes que preencheram os critérios para inclusão no estudo e assinaram o TCLE e/ou TALE prosseguiram para a etapa de alocação. Assim, os participantes foram alocados, obedecendo a sequência da data do internamento, no Grupo Intervenção (GI) ou no Grupo Controle (GC). A sequência de alocação, a inscrição dos participantes da pesquisa e a atribuição do protocolo de TOO aos participantes do estudo foi executada pela pesquisadora principal.

Quanto ao tratamento recebido pelos pacientes, no GC manteve-se exclusivamente o Tratamento Padrão (TP) ofertada pelo serviço, que consiste em higiene oral (com uso de creme dental e clorexidina alcóolica) e, fotobiomodulação (FBM). A aplicação de FBM, obedecendo o Protocolo local, foi realizada pelo cirurgião dentista da unidade e/ou pelos residentes de Odontologia em Oncologia. Foi aplicado comprimento de onda de 660 nm, 1 joule/cm<sup>2</sup>, durante 5 minutos, com a frequência de uma vez ao dia, durante os cinco dias de cada semana, de segunda a sexta-feira. O TP iniciou-se no dia seguinte da infusão de células-tronco hematopoéticas (D+1), e permaneceu desde a instalação da MO até sua regressão completa.

A mucosa oral no GI foi avaliada a partir do dia seguinte ao dia da infusão de células-tronco hematopoéticas (D+1). Diante da constatação da MO, os participantes receberam o TP, como rotina do serviço, e foi acrescido o bochecho ou lavado bucal com Água para Injeção (AIE) ozonizada, denominada de TOO, na frequência de duas vezes ao dia, até a regressão completa da lesão. Quanto ao volume do lavado tem-se que, empiricamente, as crianças menores apresentam dificuldades em realizar bochecho com o volume superior a 50ml; e, que bochechos com duração de 1 minuto e 30 segundos (1'30"), realizados com 100ml, não é facilmente aceito pelos adultos. Assim, o volume do lavado bucal foi padronizado em 80 ml para pacientes a partir dos 13 anos; e, 50 ml para os pacientes com até 12 anos completos de idade. O tempo de realização do lavado bucal foi cronometrado, em todas as aplicações, em 1'30". Após iniciados os lavados bucais, os mesmos foram realizados com frequência de duas vezes, em todos os dias do período de vigência de MO.



A AIE foi ozonizada no campo de coleta de dados, tão logo estivesse completado o tempo de ozonização imediatamente era oferecida aos participantes de pesquisa. Adotou-se a tolerância de 20 minutos de disponibilidade da AIE, Caso não fosse utilizada, uma nova AIE era ozonizada. A AIE foi adquirida pela pesquisadora principal em caixas lacradas, armazenadas em um armário com chave, juntamente ao Gerador de Ozônio e Torre Ozonizadora, ambos de propriedade da pesquisadora, e ficaram no hospital durante todo o período de coleta de dados. À cada rodada de ozonização uma nova unidade de AIE era aberta, após a remoção do invólucro estéril.

A coleta de dados foi diária para todos os participantes do GI e do GC, à partir do dia subsequente ao transplante (D+1...) até a regressão completa da MO. Neste sentido, tem-se que o condicionamento para o TCTH inicia-se entre 3 a 7 dias anteriores ao dia da infusão de células-tronco hematopoéticas, na dependência do protocolo de quimioterapia. Os dias prévios ao dia da infusão são registrados como negativos em decréscimos, D-7 a D-1, por exemplo. O dia da infusão, do transplante propriamente dito, é considerado dia zero (D0). E, a partir do dia seguinte ao da infusão das células, a contagem no tempo dos dias é positiva e crescente (D+1, D+2, D+3, ...).

Diariamente, foi realizada rigorosa e sistemática avaliação da cavidade oral, a fim de observar a sequência de eventos inflamatórios e biológicos concernentes à MO, a saber: do palato, da mucosa jugal, da lateral de língua, da língua e assoalho da boca. Todas as informações foram devidamente registradas durante a duração da pesquisa, em instrumento específico para a coleta dos dados.

Para o julgamento do grau da MO foi utilizada a escala preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS),<sup>17</sup> a qual é amplamente utilizada e de fácil compreensão do estágio da MO, a saber: Grau I - há descamação associada ou não com eritema e dor; Grau II - há ulcerações com ou sem eritema e há capacidade de ingerir alimentos sólidos; Grau III - há predominância de ulcerações com ou sem eritema extenso e há capacidade de ingestão somente de líquidos; Grau IV - ulcerações confluentes e alimentação oral impossível. Foram desenvolvidas avaliações e registros diários da presença, gravidade e duração da MO.

Visando favorecer aos participantes da pesquisa a identificação, a expressão e a mensuração da dor, assim como a tomada de providências quanto às medidas clínicas



farmacológicas para o seu alívio, as queixas foram mensuradas aplicando-se a Escala Visual Analógica (EVA)<sup>18</sup> e a Escala Visual Numérica (EVN).<sup>18</sup> Acrescentou-se à esta avaliação uma pergunta para esclarecimento da localização da dor ser em cavidade oral e, a presença ou não de disfagia.

Os dados sobre as hemoculturas foram coletados dos prontuários eletrônicos dos participantes de pesquisa, uma vez que é rotina do setor da pesquisa a investigação de microrganismos diante da ocorrência de febre no paciente. A hemocultura é válida por 48 horas e, caso a febre persista, nova hemocultura é coletada.

A população do estudo foi composta por 23 pacientes internados para TCTH, houve seis perdas de seguimento, os motivos foram: encaminhamento para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) seguido pela ocorrência do óbito (n=1); instabilidade hemodinâmica (n=1); quantitativo de bochechos insuficientes (n=1); e, não adaptação ao 'gosto' da água ozonizada (n=03). Foram alocados no Grupo Intervenção (GI) 09 pacientes; e, no Grupo Controle (GC) 08 pacientes (Figura 1).

Cabe registrar que para a estimativa do cálculo amostral a seguinte fórmula foi utilizada:  $n = N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) / Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) + e^2 \cdot N - 1$ . Sendo: n - amostra calculada; N - população; Z - variável normal; p - real probabilidade do evento; e - erro amostral. Para estimar o cálculo da população do estudo foram utilizados dados dos anos de 2017 a 2019, os quais obtiveram média anual de 51 pacientes atendidos, na faixa etária de 8 a 24 anos, com erro amostral de 0,05%, nível de confiança de 95% e frequência máxima de 3%, concluindo-se que cada grupo (estudo e controle) seria composto por 25 pacientes, para um Ensaio Clínico Randomizado.

Contudo, o curso da pandemia de *Coronavirus Disease* – 2019 (COVID-19), durante o período da coleta de dados, foi determinante para a redução da amostragem deste estudo. Tendo sido realizada análise do tamanho do efeito nas principais variáveis, utilizando a fórmula  $r = z \div \sqrt{N}$ , sendo "r" o tamanho do efeito observado, "z" o parâmetro calculado pelo teste de Mann-Whitney e, "N" a quantidade amostral analisada somando 17 pacientes ao todo, GI + GC, o método passou a ser um estudo quase experimental devido a redução do quantitativo da amostra.

Os dados resultantes da pesquisa foram tabulados em planilhas eletrônicas do programa Microsoft Excel<sup>®</sup>. Em seguida, foi realizada análise descritiva e estatística, com

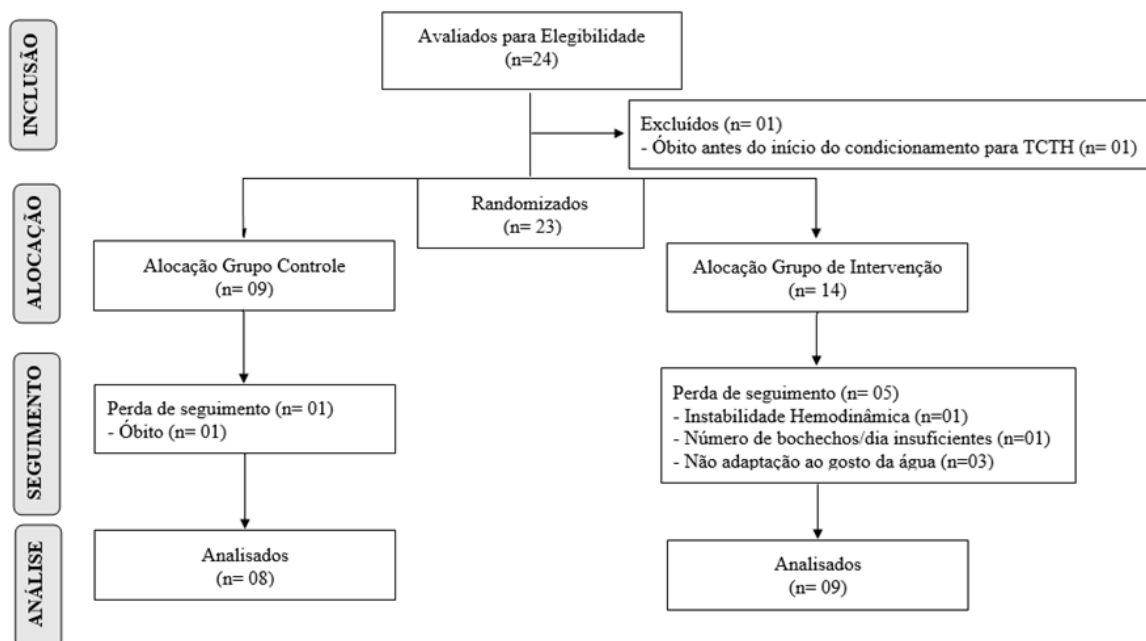
o apoio do programa *SPSS Statistics 25 IBM®*.<sup>19</sup> Para análise descritiva determinaram-se frequências absolutas e proporcionais das variáveis qualitativas.

As variáveis contínuas de distribuição simétricas foram submetidas às medidas de tendência central e de dispersão, que foram expressas em médias e desvio padrão (média + DP). Para as variáveis de distribuição assimétricas utilizaram-se medianas, atribuindo-se valores mínimo e máximo.

Na análise univariada, o teste *t* foi aplicado para as variáveis contínuas. As variáveis de distribuição assimétricas e as variáveis ordinais foram analisadas com teste U não paramétrico de Mann-Whitney. Para reforçar os dados do teste de U de Mann-Whitney, o tamanho do efeito foi calculado.<sup>20</sup>

O presente trabalho foi baseado e valeu-se do diagrama de fluxo e *check-list* de verificação descritos nas diretrizes recomendadas pelo *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*.<sup>21</sup>

**Figura 1** – Fluxo de inclusão, randomização e análise dos Grupos Intervenção e Controle, Curitiba, Paraná, Brasil, 2023



Fonte: Adaptação de *Consolidated Standards of Reporting Trials Group*.<sup>21</sup>

O principal desfecho analisado foi a resolução da MO. Esta foi constatada mediante a redução da sintomatologia (em especial, a redução dos escores de dor) e, com o tempo de recuperação mais rápido, indicando menores graus de MO no pós-TCTH, considerando os critérios de classificação da MO preconizados pela OMS.<sup>17</sup>

## **Resultados**

Foram apresentados no fluxograma (Figura 1) as inclusões (n=23), assim como as perdas (n=6) devidas ao seguimento, descontinuidades - tendo sido cinco (5) delas no GI, assim como, o total de participantes finais de cada grupo. Ressalta-se que uma perda se deu por instabilidade hemodinâmica do paciente, causada por sepse grave, associada a torpor, que impossibilitou o seguimento do protocolo de pesquisa por mais de três dias consecutivos.

No GC, houve uma perda de seguimento devido a encaminhamento para UTI, seguido de óbito. Apenas um participante elegível foi excluído antes da randomização devido a óbito por Aspergilose Invasiva, antes mesmo do início do condicionamento para TCTH. Assim, a população do estudo foi composta por 23 pacientes internados para TCTH, dos quais houve seis (6) perdas de seguimento. Nesta pesquisa quase-experimental analisaram-se 17 participantes, sendo: nove (9) alocados no GI e oito (8) alocados no GC.

O sexo masculino foi predominante tanto no GC, com n= 6 (75%), como no GI, com n=7 (77,7%), totalizando 76,4% da amostra total (n=17). A faixa etária predominante foi de adultos jovens no CG e, adultos no GI. Quanto à variável raça/etnia, houve maior frequência da raça branca (n=9), em ambos os grupos (Tabela 1).

**Tabela 1** – Caracterização da amostra de participantes (GC+GI), Curitiba, Paraná, Brasil, 2023

Variáveis	GC (n=8)		GI (n=9)		Total (n=17)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Sexo</b>						
Masculino	6	75	7	77,8	13	76,4
Feminino	2	25	2	22,2	4	23,6
<b>Idade</b>						
Crianças ( $\leq 12$ )	0	-	1	11,2	1	5,9
Adolescentes ( $>12$ a $\leq 18$ )	1	12,5	0	-	1	5,9
Adultos jovens ( $>18$ a $\leq 24$ )	4	50	2	22,2	6	35,3
Adultos ( $>24$ a $\leq 60$ )	2	25	4	44,4	6	35,3
Idosos ( $>60$ )	1	12,5	2	22,2	3	17,6
<b>Raça/Etnia</b>						
Amarela	0	-	0	-	0	-
Branca	5	62,5	4	44,4	9	53
Indígena	0	-	0	-	0	-
Parda	1	12,5	4	44,4	5	29,4
Preta	2	25	1	11,2	3	17,6
<b>Diagnóstico</b>						
Doença Congênita	0	-	2	22,2	2	11,8
Doença Hematológica Não Maligna	2	25	1	11,1	3	17,7
Doença Hematológica Maligna	6	75	6	66,7	12	70,5
<b>Tipo de TCTH</b>						
Autólogo	2	25	4	44,4	6	35,3
Alogênico						
• Aparentado Compatível	1	12,5	1	11,1	2	11,7
• Haploidêntico	2	25	3	33,4	5	29,5
• Não Aparentado	3	37,5	1	11,1	4	23,5
<b>Comorbidades</b>						
Sim	2	25	3	33,3	5	29,5
Não	6	75	6	66,7	12	70,5

Legenda: GI – Grupo Intervenção; GC - Grupo Controle

Houve predominância de doenças hematológicas malignas em ambos os grupos, GC (75,0%) e GI (66,7%). Com relação ao tipo de transplante, o autólogo foi o mais frequente (35,2%), seguido em ordem decrescente pelo transplante haploidêmico (29,4%), transplante não aparentado (23,5%) e, o transplante aparentado compatível (11,7%).

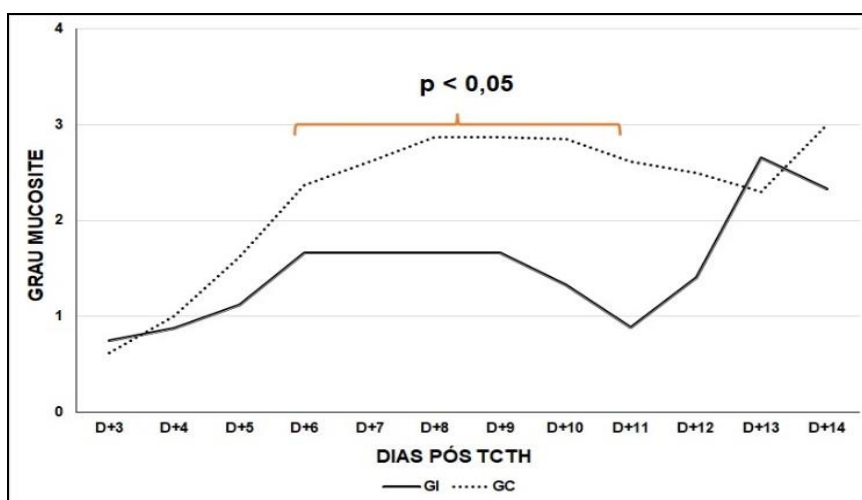
As comorbidades relacionadas foram: Hipertensão Arterial Sistêmica (n=2); Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (n=1); Tabagismo (n=1); e, Síndrome de Kallmann (n=1). As comorbidades apresentaram-se em 29,5% da amostra total, sendo frequente em 25,0% da amostra do CG, e 33,3% do GI.

Os graus mais severos de MO, Grau III e Grau IV, foram mais frequentes no GC. Tendo sido Grau III em 3 participantes (37,5%) e, Grau IV também em 3 participantes (37,5%). Enquanto que no GI, houve predominância da MO Grau II (n= 6; 66,6%), segundo a classificação da OMS.<sup>13</sup>

Foram analisados, em média, 20 dias do GC e 20 dias do GI, período relativo à concentração da vigência da MO, em ambos os grupos. Após o 20º dia poucos participantes apresentaram permanência da MO, não demonstrando haver após o D+20 uma viabilidade da análise estatística dos dados.

O teste U de Mann-Whitney mostrou que há diferença estatisticamente significativa ( $p=0,042$ ) entre o GC e o GI no que diz respeito ao grau de MO (Figura 2), entre os dias D+6 ao D+11, nos quais o GI apresentou menor evolução da MO, quando comparado ao GC.

**Figura 2** – Participantes do GI e do GC segundo a média do grau de MO do D+3 ao D+14 pós TCTH, Curitiba, Paraná, Brasil, 2023

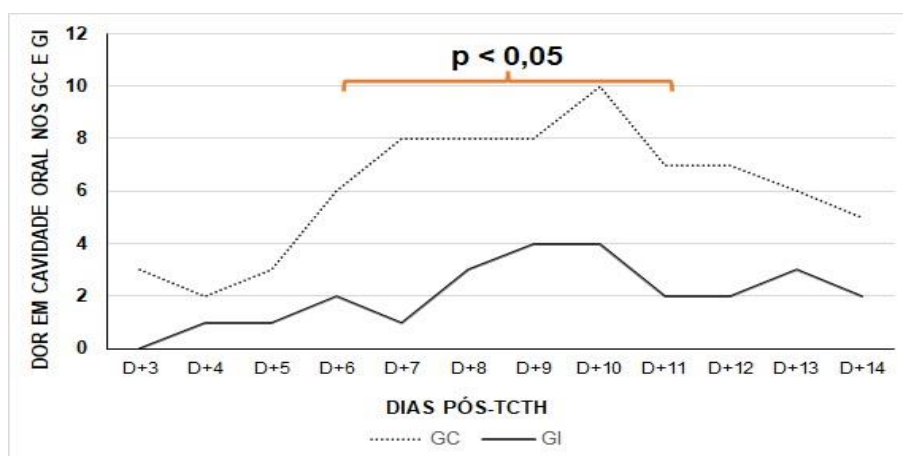


Legenda: MO – Mucosite Oral; GI – Grupo intervenção; GC – Grupo controle; TCTH – Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

O teste U de Mann-Whitney mostrou que houve diferença estatisticamente significativa entre o GC e GI, com  $p = 0,005$ , relacionada à avaliação da dor pela EVA ou EVN, apenas no D+11.

A variável dor em cavidade oral apresentou comportamento semelhante ao grau de MO (Figura 3), com resultados estatisticamente significativos, entre o 6º e 11º dia, após o TCTH: D+6 ( $p = 0,010$ ); D+7 ( $p < 0,001$ ); D+8 ( $p = 0,003$ ); D+9 ( $p = 0,005$ ); D+10 ( $p = 0,028$ ); e, D+11 ( $p = 0,025$ ).

**Figura 3** – Frequência de participantes no GI e no GC segundo a queixa de dor em cavidade oral, Curitiba, Paraná, Brasil, 2023



Legenda: GI – Grupo intervenção; GC - Grupo controle; TCTH – Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

Baseando-se nos critérios de Choen,<sup>19</sup> calculou-se o tamanho do efeito (Tabela 2) observado para as variáveis grau de MO, score de dor (EVN/EVA) e dor em cavidade oral, corroborando com a significância estatística demonstrada no valor de  $p$ .

**Tabela 2** – Valores de significância (Valor de p) e tamanho do efeito (r) da intervenção nas variáveis analisadas, Curitiba, Paraná, Brasil, 2023

Variável	Valor de p	Parâmetro: Teste de Mann-Whitney (z)	Tamanho do efeito observado (z)
<b>Grau de MO</b>			
D+6	0,039	-2,062	0,50
D+7	0,009	-2,602	0,63
D+8	0,007	-2,676	0,65
D+9	0,010	-2,578	0,63
D+10	0,018	-2,367	0,57
D+11	0,042	-2,032	0,49
<b>Score de Dor (EVN / EVA)</b>			
D+11	0,005	-2,817	0,68
<b>Dor em Cavidade Oral</b>			
D+6	0,010	-2,592	0,49
D+7	< 0,001	-4,000	0,97
D+8	0,003	-3,000	0,73
D+9	0,005	-2,785	0,68
D+10	0,028	-2,197	0,53
D+11	0,025	-2,245	0,54

Legenda: r= 0,1 (efeito pequeno), r= 0,3 (efeito médio) e r= 0,5 (efeito grande), r é o tamanho do efeito observado, z é o parâmetro calculado pelo teste de Mann-Whitney

A fim de analisar a translocação bacteriana, coletou-se dados das hemoculturas e as bactérias identificadas foram: *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC) (n=1); *Cutibacterium acnes* (n=1); *Estafilococos epidermidis* (n=1); *Pseudomonas aeruginosa* (n= 1); Cocos gram-positivos de espécie não identificada (n=1); *Bacillus cereus* (n=1); e, *Streptococcus viridans* (n=1).

O GC (n=8) apresentou uma frequência relativa de 37,5% de hemocultura positiva, enquanto no GI (n=9), esse percentual foi de 55,5%. Apesar da frequência de



hemoculturas positivas ter sido maior no GI, dentre as bactérias identificadas estava a *Streptococcus viridans*, esta faz parte da microbiota indígena oral e do trato gastrointestinal, e foi identificada em 12,5% dos participantes do GC, o que sugeriu a quebra de barreira da mucosa oral com a ocorrência da translocação bacteriana para corrente sanguínea.

A variável relacionada aos dias de internamento mostrou que o GI teve, em média, 7,3 dias a menos no total dias de internação, quando comparado ao GC. Em relação à mediana dos dias de internação, o GC apresentou-se com 5 dias a mais, somando 32 dias, quando comparado ao GI (27 dias).

## **Discussão**

O grau de MO entre os dias D+6 ao D+11 ( $p= 0,042$ ), nos quais o GI apresentou menor evolução da MO, quando comparado ao GC corrobora com estudo no qual os ratos que possuíam lesão física de mucosa oral, foram tratados com TOO, com volume de 10 ml e concentração de 56  $\mu\text{g}/\text{mL}$  por sessão. Imediatamente após o procedimento cirúrgico, o GC e o GI mostraram feridas abertas e com sangue, revelando menor sangramento o grupo de TOO. No D+3 a ferida no GI foi quase completamente restaurada, enquanto que no GC a ferida ainda apresentava pontos de sangramento. Após sete dias, as feridas de ambos os grupos estavam completamente cicatrizadas e, um melhor aspecto macroscópico foi apresentado pelo GI, considerando que no GC ainda havia área com eritema na cicatriz.<sup>22</sup>

Em semelhança, estudo japonês com três braços em modelo animal, após a indução da MO a boca dos animais do GI foi enxaguada quatro vezes ao dia (a cada 6 h) com soro fisiológico no primeiro grupo e, com solução salina ozonizada (com concentração final de 1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$  e, aplicada com pressão de 4,0  $\text{kgf}/\text{cm}^2$ ) no segundo grupo, enquanto as bocas do GC ficaram intocadas. Observou-se diferença significativa em relação à severidade da MO entre o GC (sem tratamento) e os outros Grupos, nos dias D+11 e D+16; o grupo com tratamento com solução salina ozonizada apresentou lesões menos severas quando comparado ao grupo que recebeu solução fisiológica a 0,9% e o GC.<sup>23</sup>

Um Ensaio Clínico Randomizado italiano, no qual, avaliou-se a eficácia da água ozonizada para tratamento de Líquen Plano Oral erosivo, os pacientes receberam duas vezes por semana, enxágue bucal durante 01 minuto, repetido por quatro vezes ao dia e, por quatro semanas consecutivas, totalizando oito aplicações. Concluiu-se que pacientes tratados com TOO apresentaram menores *scores* de dor ( $p < 0,05$ ) e melhor índice de eficácia do tratamento, em todos os tempos observados.<sup>24</sup>

Estudo iraniano que avaliou uso da água ozonizada em pacientes com MO e dor induzida por radioterapia de cabeça e pescoço apontaram que o grupo não tratado com TOO apresentou maiores graus de MO e, maior intensidade da dor relacionada à MO.<sup>25</sup>

Aponta-se que a elevada incidência de infecções microbianas também pode estar relacionada à MO, durante a fase de neutropenia grave, pois o esgotamento dos neutrófilos circulantes favorece a multiplicação bacteriana. A descontinuidade da mucosa oral é uma porta de entrada para diversos patógenos, de modo que o sistema imunológico fica vulnerável à falha na proteção da ação dos microrganismos.<sup>26</sup>

A presença de *Streptococcus viridans* em hemocultura de cateter central em paciente pós-TCTH vai ao encontro da literatura consultada. Sinaliza-se que, nas últimas décadas, os microrganismos gram-positivos tornaram-se as etiologias dominantes no cenário das bacteremias, responsáveis por até 70% das bacteremias em pacientes com neutropenia grave (caracterizada por neutrófilos com valores abaixo de 500/ $\mu$ L). A translocação destas bactérias da mucosa oral para a corrente sanguínea e para os músculos do coração pode levar, respectivamente, choque séptico e endocardite infecciosa.<sup>27</sup>

A alta incidência de infecções microbianas durante a fase de neutropenia grave também pode estar relacionada à MO, pois o esgotamento dos neutrófilos circulantes favorece a multiplicação bacteriana. E, havendo a descontinuidade da mucosa oral, estabelece-se uma porta de entrada para diversos patógenos e o organismo fica passível, devido ser incapaz de proteger-se destes microrganismos patológicos.<sup>28</sup>

A colonização crítica na MO, induzida por quimioterapia, ocorre devido a dois motivos. O primeiro é a presença de grande número de bactérias residentes na boca, além de a mucosa estar constantemente recoberta por muco. O segundo é que, na MO, as superfícies das lesões ulceradas estão cobertas por material necrótico, oferecendo

um terreno fértil para a proliferação bacteriana. Acredita-se que o fato de a superfície da úlcera estar encoberta por muco e material necrótico dificulta a ação de agentes farmacêuticos no tratamento da MO.<sup>23</sup>

Convergente à esta linha de raciocínio, o enxágue bucal com AIE ozonizada, que tem ação bactericida, pode propiciar condições para minimizar o número de unidades formadoras de colônias bacterianas bem como, a remoção mecânica do material necrótico.<sup>23</sup> A pesquisa demonstrou que 12,5% dos pacientes que não fizeram lavado bucal com a AIE ozonizada obtiveram hemocultura positiva para *Streptococcus viridans*.

É pertinente enfatizar que, segundo as evidências produzidas por pesquisas científicas, as infecções bacterianas de corrente sanguínea continuam a ser uma causa significativa de mortalidade e morbidade em pacientes com neutropenia. Cerca de 58% dos episódios sépticos, nestes pacientes, decorrem de bactérias gram-positivas. São fatores preditivos para infecções graves por *Streptococcus viridans*, a quimioterapia de alta dose, como a utilizada no TCTH, seguida de MO e também pela mucosite gastrointestinal.<sup>28</sup>

Em estudo japonês, concluiu-se que a redução da contagem bacteriana foi mais acentuada no grupo de ratos que recebeu enxágue da cavidade oral com água ozonizada, pois diminuiu a contagem bacteriana e incentivou a cicatrização da MO.<sup>23</sup>

A MO está associada ao aumento do uso de recursos diversos como de consultas adicionais e hospitalizações prolongadas, resultando em acréscimo substancial dos gastos em saúde. Ressaltando, que o binômio paciente/família e o sistema de saúde passam por pressões econômicas durante o período de tratamento.<sup>29</sup>

Assim, o orçamento alocado para o manejo de indivíduos com MO geralmente inclui gastos com hospitalização prolongada, visitas a departamentos de emergência, internação hospitalar, aumento no número de consultas clínicas e nutricionais, utilização da nutrição parenteral total, uso de sonda de alimentação ou sonda de gastrostomia, uso de analgésicos e opioides e uso de antibióticos orais ou intravenosos.<sup>29</sup>

Durante a pandemia, o fluxo aumentado de doenças genéticas raras em crianças para o serviço cenário da pesquisa, impactou na sua amostragem, considerando em especial que a maioria das crianças submetidas ao TCTH eram menores de 2 anos de

idade e, portanto, não elegíveis para a pesquisa. Estas, mantiveram-se internadas por longos períodos devido às complicações relacionadas às comorbidades e ao próprio TCTH, com conseqüente desfecho de redução no fluxo de leitos.

Ainda, considerando a característica do local de estudo, em atender casos raros e graves de doenças genéticas e hematológicas, e por ser um centro transplantador de referência internacional, a amostra deste estudo mostrou-se heterogênea nos quesitos de idade, diagnóstico, condicionamento e tipo de transplante realizado. E, por fim, o cegamento do estudo não foi possível tanto para o pesquisador, quanto para os participantes da pesquisa, pois a água ozonizada possui odor e sabor característico, desfavorecendo a técnica de mascaramento.

## **Conclusão**

O objetivo da pesquisa foi alcançado evidenciando-se no processo de investigação que a TOO via local, com AIE Ozonizada segundo o protocolo apresentado, acrescentada ao tratamento padrão do serviço (higiene oral com creme dental e clorexidina alcóolica e a FBM) apresentou efeitos positivos e mais rápidos no manejo da MO no GI, composto por pessoas no período pós-transplante de células-tronco hematopoéticas, de um serviço de referência, em capital do estado da região Sul do Brasil.

De maneira geral, no GI houve menor intensidade da sintomatologia relativa aos *scores* de dor; menores graus de MO; e, recuperação mais rápida quando comparados ao GC. O tempo de internação no pós TCTH foi, em média, de 7,3 dias menor no GI.

Com a aplicação da TOO adicionada ao tratamento padrão, pode-se obter a redução no quantitativo dos dias de hospitalização dos pacientes, fato que aponta tanto para uma redução dos custos em saúde, quanto para a proteção dos diversos aspectos de desgastes familiares e, ainda favorece maior rotatividade dos leitos disponíveis para o TCTH, evitando filas demoradas que geram maior sofrimento do paciente e família, além de pressão na esfera da gestão do serviço.

A ação antimicrobiana da água ozonizada é sugerida para manejo da MO, evidenciando-se que houve hemocultura positiva para *Streptococcus viridans* somente no GC.

Os achados confirmam a legitimidade da AIE ozonizada, via local para tratamento da MO, como tecnologia assistencial e, instigam a motivação para o desenvolvimento de

novas tecnologias para manejo deste acometimento. Por fim, aponta-se ser imprescindível que, de maneira crescente, por meio de pesquisas robustas e contundentes, a comunidade científica reconheça a TOO como conhecimento científico comprovado, com forte evidência.

Contribuindo para este cenário almejado, recomenda-se a condução de estudos com refinamento metodológico aplicados à TOO, com resultados que promovam a desmistificação perante a sociedade científica, bem como a consolidação da mesma como ciência aplicada sob a perspectiva do cuidado integrativo e complementar, em espacial, no cenário brasileiro.

## Referências

1. Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin.* 2022;72 (1):57-77. doi: 10.3322/caac.21704.
2. Triarico S, Agresti P, Rinninella E, Mele MC, Romano A, Attinà G. Oral microbiota during childhood and its role in chemotherapy-induced oral mucositis in children with cancer. *Pathogens.* 2022;11(4):448. doi: 10.3390/pathogens11040448.
3. Villa A, Sonis ST. An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(5):541-8. doi: 10.1080/14656566.2020.1718652.
4. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020; 126(19):4423-31. doi: 10.1002/cncr.33100.
5. Ferreira AS, Macedo C, Silva AM, Matos CD, Costa P, Rodrigues F. Natural Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis - A review. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4385. doi: 10.3390/ijms23084385.
6. Butera A, Pascadopoli M, Gallo S, Martínez CPA, Val JEMS, Parisi L, et al. Ozonized hydrogels vs. 1% chlorhexidine gel for the clinical and domiciliary management of peri-implant mucositis: a randomized clinical trial. *J Clin Med.* 2023;12(4):1464. doi: 10.3390/jcm12041464.
7. Palma PV, Cunha RO, Leite ICG. Effectiveness of ozone therapy in the treatment of periodontal diseases: a systematic review. *RGO Rev Gaúch Odontol.* 2023;71: e20230004. doi: 10.1590/1981-86372023000420210085.
8. Özalp Ö, Sindel A, Altay MA, Özbudak IH, Bilgin B, Kocabalkan B, et al. Comparative evaluation of the efficacy of ozone therapy and low level laser therapy on oral mucosal wound healing in rat experimental model. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(6):e670-4. doi: 10.1016/j.jormas.2022.03.018.
9. Wakamori S, Taguchi K, Nakayama Y, Ohkoshi A, Sporn MB, Ogawa T, et al. Nrf2 protects against radiation-induced oral mucositis via antioxidation and keratin layer thickening. *Free Radic Biol Med.* 2022;188:206-20. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.239.

10. Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO). Madrid Declaration on Ozone Therapy [Internet]. 3ª ed. Madrid: AEPROMO; 2020 [cited 2023 ago 23]. Available from: <https://aepromo.org/en/madrid-declaration-on-ozone-therapy-isco3-3rd-edition-2020-103-pages/>.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 702, de 21 de março de 2018. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702\\_22\\_03\\_2018.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html). Acesso em: 24 set. 2024.
12. Lin TH, Wang YM, Huang CY. Effects of a mobile oral care app on oral mucositis, pain, nutritional status, and quality of life in patients with head and neck cancer: a quasi-experimental study. *Int J Nurs Pract*. 2022;28(4):e13042. doi: 10.1111/ijn.13042.
13. Cangul S, Erpacal B, Adiguzel O, Sagmak S, Unal S, Tekin S. Does the use of ozone as a cavity disinfectant affect the bonding strength of antibacterial bonding agents? *Ozone Sci Eng*. 2020;42(4):1-6. doi: 10.1080/01919512.2020.1746633.
14. Hrishi TS, Kundapur PP, Bhat GS, Vishwanath S, Kamath S. Efficacy of subgingival ozone irrigation for management of chronic periodontitis – a clinical, microbiological and biochemical study. *J Cont Med Dent [Internet]*. 2020 [cited 2024 Aug 28];8(1). Available from: <http://www.jcmad.com/admin/pdf/819a12.pdf>.
15. Suh Y, Patel S, Re K, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res*. 2019;9(3):163-7. doi: 10.4103/2045-9912.266997.
16. Paula KJS, Urruchi WMI, Freire MHS. Determination of ozone concentration in different types of aqueous solutions for use in clinical practice. *Glob Acad Nurs J*. 2021;2(1):e64. doi: 10.5935/2675-5602.20200064.
17. World Health Organization (WHO). Handbook for reporting results for cancer treatment. Geneva (CH): WHO; 1979. (WHO offset publication; 48).
18. Baamer RM, Iqbal A, Lobo DN, Knaggs RD, Levy NA, Toh LS. Utility of unidimensional and functional pain assessment tools in adult postoperative patients: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2022;128(5):874-88. doi: 10.1016/j.bja.2021.11.032.
19. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*. 2012;141(1):2-18. doi: 10.1037/a0024338.
20. Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(1):S27-30. doi: 10.4103/sja.SJA\_559\_18.
21. IBM. IBM Brasil [Internet]. 2023 [acesso em 2023 jul 20]. Disponível em: <https://www.ibm.com/br-pt>.
22. Pchepiorka R, Moreira MS, Lascane NAS, Catalani LH, Allegrini Júnior S, Lima NB, et al. Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats. *Arch Oral Biol*. 2020;119:104889. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104889.
23. Hayashi K, Onda T, Honda H, Ozawa N, Ohata H, Takano N, et al. Effects of ozone nano-bubble water on mucositis induced by cancer chemotherapy. *Biochem Biophys Rep*. 2019;20:100697. doi: 10.1016/j.bbrep.2019.100697.
24. Veneri F, Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of ozonized water for the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jul;25(5):e675-82. doi: 10.4317/medoral.23693.

25. Ghorbani F, Yazdanian M, Tahmasebi E, Izadi M, Mofid B, Varpaei HA. Effect of ozonated water on oral mucositis and pain induced by head and neck radiotherapy: a cross-sectional study. *Arch Neurosci*. 2021;8(4):e118914. doi: 10.5812/ans.118914.
26. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Westermann AM, Lange J, Smeele L. The potencial contribution of dental foci and oral mucositis to febrile neutropenia in patients treated with myelosuppressive chemotherapy for solid tumors and lymphoma. *Front Oral Health*. 2022;3:940044. doi: 10.3389/froh.2022.940044.
27. Shehatta OM, Osman AL, Elsayed WS, Reddy S, Dsouza J, Abdelmagyd H, et al. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and hyaluronic acid mouthwashes on streptococcus viridans: an in-vitro study. *J Int Dent Med Res [Internet]*. 2022 [cited 2024 Aug 24];15(2):485-9. Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/antimicrobial-efficacy-chlorhexidine-hyaluronic/docview/2685100593/se-2>.
28. Radocha J, Paterová P, Zavrelová A, Visek B, Gabalec F, Zemlicková H, et al. Viridans group streptococci bloodstream infections in neutropenic adult patientes with hematologic malignancy: single center experience. *Folia Microbiol (Praha)*. 2018;63(2):141-6. doi: 10.1007/s12223-017-0542-7.
29. Shetty SS, Maruthi M, Dhara V, Arruda JAA, Abreu LG, Mesquita RA, et al. Oral mucositis: current knowledge and future directions. *Disease-a-Month*. 2022;68(5):101300. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101300.

## Contribuições de autoria

### 1 – Káryta Jordana Santos de Paula

Autor Correspondente

Enfermeira, Mestre – karytajordana@gmail.com

Concepção e/ou desenvolvimento da pesquisa e/ou redação do manuscrito

### 2 – Márcia Helena de Souza Freire

Enfermeira, Doutora – marcia.freire@ufpr.br

Concepção e/ou desenvolvimento da pesquisa e/ou redação do manuscrito; Revisão e aprovação da versão final

**Editor-Chefe:** Cristiane Cardoso de Paula

**Editor Associado:** Rodrigo Guimarães dos Santos Almeida

## Como citar este artigo

Paula KJS, Freire MHS. Oxygen-ozone therapy for management of oral mucositis after hematopoietic stem cell transplantation: a quasi-experimental study. *Rev. Enferm. UFSM*. 2024 [Access at: Year Month Day]; vol.14, e32:1-22. DOI: <https://doi.org/10.5902/2179769287024>