

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Henrique Cesca

**EFICÁCIA DO PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO
COMO TRATAMENTO AUXILIAR PARA
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM
COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO-
CEGO RANDOMIZADO**

Passo Fundo

2022

Henrique Cesca

**EFICÁCIA DO PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO
COMO TRATAMENTO AUXILIAR PARA
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM
COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO-
CEGO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da UPF, para obtenção do título de Mestre em Odontologia – Área de Concentração em Clínica Odontológica, sob orientação do prof. **Dr. Pedro Henrique Corazza**.

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

Henrique Cesca

Nasceu em 30 de março de 1992, na cidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Filho de Olevino Cesca e Aldacir Lanzana Cesca.

Formou-se Cirurgião-Dentista pela Universidade de Passo Fundo (UPF) em janeiro de 2014, possui especialização em Saúde da Família pela Universidade Federal de Pelotas (UFPe), em 2015, especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pelo programa de residência profissional UPF/Hospital de Clínicas de Passo Fundo, em 2019 e especialização em Implantodontia pela Sociedade Educacional Herrero, em 2021. Iniciou o Programa de Mestrado em Odontologia em 2019 na Universidade de Passo Fundo (UPF), bolsista do programa CAPES.

Atua como professor de implantodontia da residência em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial e da especialização de implantodontia, da faculdade de odontologia da UPF. Tem como principal área de atuação a cirurgia, implantodontia e a prótese.

OFERECIMENTOS E AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Olevino Cesca e Aldacir Lanzana Cesca por todo incentivo, vocês foram fundamentais desde o início. Às minhas irmãs Denise e Daiane, o incentivo e apoio da família foram fundamentais para eu continuar focado nos meus objetivos, tenho muito orgulho de todos vocês. A minha noiva Patrícia, sem dúvidas sem ela esse sonho não seria possível, obrigado por estar presente em todos os momentos importantes da minha vida.

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

Aos colegas de mestrado e amigos que fiz no PPGodonto durante esses 2 anos, obrigado pela agradável convivência, amizade e parceria, que com certeza ficará para a vida toda.

Aos professores, obrigado por todos os conhecimentos transmitidos, e por tornar esse momento muito mais agradável.

E por fim agradeço a paciência e disposição do meu orientador Prof. Dr. Pedro Henrique Corazza pelas inúmeras conversas e discussões sobre o assunto, independente do horário, sempre disponível.

SUMÁRIO

BIOGRAFIA DO AUTOR.....	5
OFERECIMENTOS E AGRADECIMENTOS	6
SUMÁRIO	7
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 COVID-19.....	20
2.2 Transmissão entre indivíduos que convivem no mesmo ambiente	23
2.3 Pacientes hospitalizados.....	27
2.4 Peróxido de Hidrogênio (H ₂ O ₂).....	31
2.4.1 Utilização do Peróxido de Hidrogênio em seres humanos: uma prática segura realizada ao longo dos anos	31
2.4.2 Uso do peróxido de hidrogênio na odontologia .	35
2.4.3 Peróxido de hidrogênio X SARS-CoV-2	37
2.4.4 Descontaminação de Superfícies	42
2.4.5 Descontaminação de Máscaras	43
3. PROPOSIÇÃO.....	45
3.1 Objetivo geral.....	45
3.2 Objetivos específicos	45

4.	MATERIAIS E MÉTODOS	46
4.1	Desenho do estudo	46
4.2	Pacientes	47
4.3	Randomização	48
4.4	Cegamento	49
4.5	Treinamento da equipe	49
4.6	Intervenções	49
4.7	Coleta dos dados.....	50
4.8	Desfechos	51
4.9	Análise Estatística	51
5.	RESULTADOS	52
6.	DISCUSSÃO	58
7.	CONCLUSÕES	65
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICES	75
	ARTIGO SUBMETIDO 1.....	88
	ARTIGO SUBMETIDO 2.....	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes em valores absolutos e relativos	53
Tabela 2. Frequência dos sintomas a cada dia, em valores absolutos e relativos.	54
Tabela 3. Valor absoluto e taxa de indivíduos sintomáticos.	55
Tabela 4. Frequência de efeitos adversos em cada dia: valor e taxa	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Carga viral salivar em pacientes com 2019-nCoV. Pacientes com carga viral indetectável foram enquadrados no valor 10^1	22
Figura 2. Fluxograma da evolução do estudo	48
Figura 3. Tempo para melhora clínica em uma análise de intenção de tratar.	56

LISTA DE ABREVIATURAS

AACN – Associação americana de enfermeiros de cuidados críticos
CHX – Gluconato de clorexidina
CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19 – Doença coronavírus 2019
DCt – Alteração do RNA viral $2^{\Delta}DCt$
DNA – Ácido desoxirribonucleico
EPI – Equipamento de proteção individual
H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio
HCoV – Coronavírus humanos
HCPF – Hospital de Clínicas de Passo Fundo
HR – Razão de risco
IC – Intervalo de confiança
MERS – Síndrome respiratória do Oriente Médio
mmHg – Milímetros de mercúrio
OMS – Organização mundial da saúde
PAV – Pneumonia associada ao ventilador
PFF2 – Peça facial filtrante tipo 2
PHI – Peróxido de hidrogênio ionizado
PPM – Partes por milhão
PVP-I – Iodopividona
RNA – Ácido ribonucleico
RT-PCR – Teste de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa
SARS – Síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2 – Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2
TC – Tomografia computadorizada
UTI – Unidade de terapia intensiva

RESUMO

O presente estudo teve o objetivo de avaliar a eficácia do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar para COVID-19. Foram avaliados 40 pacientes hospitalizados com teste positivo para COVID-19 usando um teste de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR). Eles foram divididos aleatoriamente em um grupo experimental ($n=20$; gargarejo com 1,0% de H_2O_2 e lavagem nasal com 0,5% de H_2O_2) e um grupo controle ($n=20$, placebo). As soluções foram utilizadas por 7 dias e os pacientes foram monitorados a cada 2 dias, por um total de 8 dias. Nos check-ups, os pacientes foram questionados sobre seus sintomas e possíveis efeitos adversos das soluções. A presença e a gravidade (leve, moderada ou grave) dos sintomas foram registradas. Os dados foram comparados por meio do teste de Student e do teste exato de Fisher ($\alpha=0,05$). Não houve diferença significativa entre os 2 grupos no tempo de internação ($p=0,65$). O sintoma mais frequente no dia 0 foi tosse (72,0% no grupo experimental e 76,5% no grupo controle), que diminuiu com o tempo. Não houve diferença significativa entre os grupos nos sintomas avaliados. A maioria (75,0%) dos pacientes do grupo experimental apresentou redução da dispnéia entre os dias 0 e 2. Poucos pacientes relataram efeitos adversos com o uso das soluções. Não há evidências suficientes para afirmar que o H_2O_2 é eficaz como um

tratamento auxiliar para reduzir o agravamento dos sintomas e o tempo de internação em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Palavras-chave: Peróxido de hidrogênio, enxaguatório bucal, spray nasal, SARS-CoV-2, Coronavírus.

ABSTRACT¹

The present study aimed to evaluate the effectiveness of hydrogen peroxide (H₂O₂) in the form of mouthwash and nasal spray as an auxiliary treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Forty hospitalized patients who tested positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 using a reverse-transcription polymerase chain reaction test were evaluated. They were randomly divided into an experimental group (n=20; gargling with 1.0% H₂O₂ and nasal wash with 0.5% H₂O₂) or a control group (n=20, placebo). The solutions were used for 7 days and the patients were monitored every 2 days, for a total of 8 days. At check-ups, patients were asked about their symptoms and possible adverse effects of the solutions. The presence and severity (mild, moderate, or severe) of symptoms were recorded. Data were compared using the Student test and the Fisher exact test ($\alpha=0.05$). There was no significant difference between the 2 groups in the length of hospital stay ($p=0.65$). The most frequent symptom on day 0 was coughing (72.0% in the experimental group and 76.5% in the control group), which abated over time. There was no significant difference between the groups in the evaluated symptoms. Most (75.0%) of the patients in the experimental group presented a reduction in dyspnea between days 0 and 2. Few patients reported adverse effects from the use

¹Effectiveness of hydrogen peroxide as auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients: a randomized double-blind clinical trial

of the solutions. Conclusions: There is insufficient evidence to state that H₂O₂ is effective as an adjunctive treatment to reduce symptom aggravation and hospitalization time in hospitalized patients with COVID-19.

Key words: Hydrogen peroxide; Mouthwashes; Nasal sprays; SARS-CoV-2, Coronavirus.

1. INTRODUÇÃO

Desde seu surgimento em Wuhan, China, em dezembro de 2019, a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), causadora da COVID-19, tornou-se o maior problema de saúde pública mundial, resultando em altas taxas de internação e necessidade de leitos de unidades de terapia intensiva (UTI). No dia 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o surto de SARS-CoV-2 como uma pandemia, devido ao número cada vez maior de casos em todo o mundo. As razões para seu crescimento exponencial incluem sua alta transmissibilidade entre indivíduos, seja diretamente (tossir, espirrar e inalar gotículas de saliva) ou indiretamente (contato com superfícies contaminadas) (GRASSELLI *et al.*, 2020; LU; LIU; JIA, 2020). Além disso, o número muito elevado de casos não documentados e assintomáticos (podendo chegar a 79% dos casos) também aumenta sua transmissão (LI *et al.*, 2020). O período médio de incubação do vírus foi estimado em aproximadamente 5 dias (entre 2 e 7 dias), e 97,5% dos pacientes que desenvolvem sintomas o farão em até 11,5 dias após a infecção (GUAN *et al.*, 2020; LAUER *et al.*, 2020). O intervalo médio do início dos sintomas até a hospitalização é de 7 dias (intervalo interquartil, 3-9) (GARG *et al.*, 2020). De acordo com uma revisão sistemática (GRANT *et al.*, 2020) que incluiu 24.410 adultos com a doença coronavírus 2019 (COVID-19), o sintoma mais prevalente foi febre (78%), seguido de tosse (57%) e fadiga (31%). Outros sintomas

menos frequentes foram observados, como hiposmia (25%), dispneia (23%), mialgia (17%), calafrios (17%), respiração ofegante (17%), cefaleia (13%), dor de garganta (12%), artralgia (11%), vertigem/tontura (11%), confusão mental (11%) e diarreia (10%). Entre os pacientes hospitalizados, os sintomas mais comuns foram febre (até 90% dos pacientes), tosse seca (60-86%), falta de ar (53-80%), fadiga (38%), náuseas/vômitos ou diarreia (15-39%) e mialgia (15-44%) (DOCHERTY *et al.*, 2020; GRASSELLI *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020). As complicações da COVID-19 incluem disfunção cardíaca, cerebral, pulmonar, hepática, renal e do sistema de coagulação. COVID-19 também pode desencadear cardiomiopatia, arritmias ventriculares e instabilidade hemodinâmica (WIERSINGA *et al.*, 2020). As comorbidades mais comuns de pacientes hospitalizados são hipertensão (presente em 48-57% dos pacientes), diabetes (17-34%), doença cardiovascular (21-28%), doença pulmonar crônica (4-10%), doença renal crônica (3-13%), malignidade (6-8%) e doença hepática crônica (<5%) (GARG *et al.*, 2020; GRASSELLI *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020).

A partir dos primeiros dias de contato, o vírus permanece nas vias aéreas superiores dos pacientes, sendo detectado na saliva de 91,7% dos infectados (TO *et al.*, 2020). A orofaringe e a nasofaringe apresentam cargas virais elevadas (PENG *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2020), sendo o principal local de replicação e eliminação do vírus durante o curso da doença (WÖLFEL *et al.*, 2020). Essas regiões estão diretamente associadas ao processo evolutivo da COVID-19. Zou *et al.* (2020), analisaram a carga viral no nariz e 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 da 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. Assim, os antissépticos bucais podem ser potencialmente benéficos para pacientes infectados, mas estudos clínicos são necessários para confirmar essa possibilidade.

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em baixas concentrações tem sido usado para diversos fins. Provou ser eficaz na descontaminação de superfícies (KAMPF, G. *et al.*, 2020; OMIDBAKHSI; SATTAR, 2006) e recentemente foi usado para a descontaminação de respiradores N95 para reutilização (CHENG *et al.*, 2020). Em odontologia e otorrinolaringologia, o H_2O_2 vem sendo utilizado para clareamento dental e como agente antisséptico e de limpeza (MARSHALL; CANCRO; FISCHMAN, 1995; SHARMA *et al.*, 2019). Efeitos colaterais graves são raros ou ausentes, utilizando baixa concentração, mesmo após longos períodos de uso (BOYD, 1989; CARUSO *et al.*, 2020). As vantagens do H_2O_2 incluem fácil acesso, baixo custo e um longo histórico de uso em odontologia. No entanto, o contato direto e prolongado (mais de 30 minutos) com a mucosa pode resultar em irritação (BOYD, 1989; CARUSO *et al.*, 2020), e altas doses devem ser evitadas, principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares (BYON; HEATH; CHEN, 2016). O H_2O_2 rompe as membranas lipídicas de alguns vírus através da ação dos radicais livres de oxigênio. Estudos relatam que o coronavírus e outros vírus envelopados podem ser

inativados em concentrações em torno de 0,5% (KAMPF, G. *et al.*, 2020; OMIDBAKHSH; SATTAR, 2006). No início da pandemia Caruso *et al.* (2020) sugeriu o uso de enxaguatório bucal e lavagem nasal com H_2O_2 logo após o aparecimento dos primeiros sintomas, ou diagnóstico positivo para SARS-CoV-2, para desinfecção da cavidade oral e nasal. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do H_2O_2 na forma de enxaguatório bucal (1,0%) e spray nasal (0,5%) como tratamento auxiliar para pacientes hospitalizados com COVID-19. A hipótese testada foi de que o tratamento seria eficaz para reduzir os sintomas relacionados à doença e o tempo de internação.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COVID-19

Em todo o mundo, até o dia 11 de abril de 2022, 497.057.239 casos de COVID-19 foram confirmados, incluindo 6.179.104 mortes, reportados pela OMS. Apenas na cidade de Passo Fundo, até a presente data, foram 57.945 casos confirmados, e 781 óbitos. O SARS-CoV-2 pertence à linhagem B do gênero Betacoronavirus e está filogeneticamente relacionado aos coronavírus do tipo SARS. No entanto, algumas proteínas características diferem significativamente de outros coronavírus conhecidos como SARS, o que causam diferenças na patogenicidade e transmissibilidade do SARS-CoV de 2003 (HUANG *et al.*, 2020).

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). Sua rápida transmissão se dá, inclusive, em vista dos inúmeros casos não documentados e assintomáticos. Segundo Li *et al.*, (2020), infecções não documentadas foram a fonte de infecção em 79% dos casos.

A mucosa oral é um dos primeiros locais a ser acometido pelo SARS-CoV-2. Por esse motivo, os profissionais de saúde que realizam procedimentos geradores de aerossol na cavidade oral, como é o caso dos dentistas, correm alto risco de infecção pelo COVID-19. A mucosa oral atua como porta de entrada e saída para o vírus. O SARS-CoV-2

invade o epitélio oral e das glândulas salivares já que ele apresenta grandes quantidades de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nesses locais. A interação ocorre entre a proteína spike do vírus e os receptores ECA2, que permite a entrada do vírus nas células (GARCIA-SANCHEZ *et al.*, 2022).

A saliva é um grande vetor de transmissão, e esse fato justifica o grande risco que profissionais da área odontológica possuem em contrair o novo coronavírus. De acordo com To *et al.*, (2020), o SARS-CoV-2 foi detectado na saliva de 91,7% (11 a cada 12) dos pacientes infectados. A taxa de concordância na detecção de vírus respiratórios (incluindo o coronavírus) entre a saliva e as amostras nasofaríngeas ultrapassa os 90%. O SARS-CoV-2 pode ser transmitido via saliva direta ou indiretamente, mesmo entre pacientes sem tosse ou outros sintomas respiratórios. Essas descobertas reforçam o uso de máscaras como medida de controle da proliferação do vírus. A presença de SARS-CoV-2 na saliva do paciente sugere a possibilidade de infecção da glândula salivar, associada à contaminação das secreções da nasofaringe ou subindo do pulmão pela ação dos cílios que revestem as vias aéreas. O declínio da carga viral na saliva está ilustrado na figura 1. (TO *et al.*, 2020)

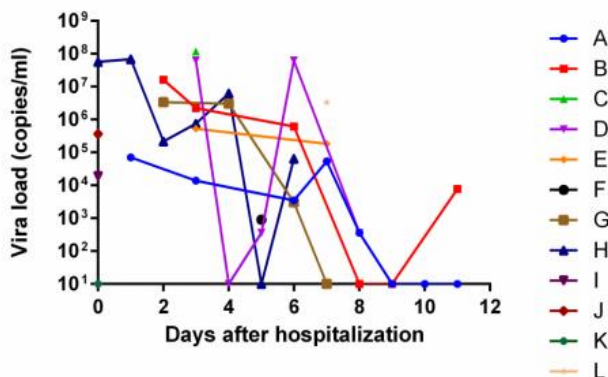


Figura 1. Carga viral salivar em pacientes com 2019-nCoV. Pacientes com carga viral indetectável foram enquadrados no valor 10^1 .

A transmissão viral através das gotículas de aerossóis geradas em procedimentos odontológicos tem chamado a atenção dos pesquisadores durante a pandemia de COVID-19. Uma série de precauções tem sido tomadas para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2, incluindo máscaras mais efetivas como N95 e PFF2 (peça facial filtrante tipo 2), protetores faciais *faceshield*, isolamento absoluto do campo operatório e bochechos com enxaguatórios bucais, para redução dos micro-organismos previamente aos procedimentos (SOUZA *et al.*, 2021; TESTORI *et al.*, 2020).

O SARS-COV-2 pode ser detectado na saliva antes do aparecimento de lesões pulmonares, a uma taxa de até 91,7% (JOTZ *et al.*, 2020). O RNA do SARS-CoV-2 é detectado na saliva, e a saliva é o principal disseminador. A OMS afirmou que a transmissão direta das gotículas geradas por uma pessoa infectada por tosse, espirro ou conversa é a principal forma de transmissão do SARS-CoV-2, seguido

pela transmissão indireta por tocar em superfícies contaminadas sem lavar as mãos ([#">https://www.who.int/news-room / qa-detail / qa-coronaviruses #](https://www.who.int/news-room/qa-detail/qa-coronaviruses)). Porém a transmissão de aerossóis de longa distância, cada vez mais tem se tornado uma preocupação pública, principalmente em locais fechados ou com grande número de pessoas, onde a circulação de ar é prejudicada (XU *et al.*, 2020).

Todos os profissionais de saúde e especialmente os que trabalham nas proximidades das regiões nasais / orais são grupos de alto risco de serem infectados por este vírus transportado pelo ar, mesmo utilizando os EPIs recomendados são amplamente expostos a aerossóis (AGARWAL; GUPTA, 2020). A COVID-19 representou uma grande mudança na prática clínica odontológica, principalmente nos serviços hospitalares. Durante o período mais crítico da pandemia, os atendimentos que não eram de urgência, acabaram por serem desmarcados, como tentativa de diminuir o número de pessoas circulando nos hospitais, os médicos devem garantir um atendimento contínuo, especialmente para pacientes com doenças sistêmicas. A alta exposição dos dentistas e médicos que estão na linha de frente contra o COVID-19 exige que os profissionais sigam práticas de precaução que são cruciais para sua proteção e a de seus familiares e pacientes, devendo lançar mão de todos os métodos para reduzir a contaminação, principalmente através da utilização e descarte correto dos equipamentos de proteção individuais (EPI's) (SOUZA *et al.*, 2021).

2.2 Transmissão entre indivíduos que convivem no mesmo ambiente

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente entre familiares, incluindo parentes e amigos que moram na mesma residência, mesmo quando assintomáticos (GUAN *et al.*, 2020).

Hua *et al.*, (2020) investigaram as características epidemiológicas e clínicas de pacientes com COVID-19 em Wuhan, China. Os pesquisadores coletaram informações epidemiológicas e clínicas de pacientes com COVID-19 internados em um hospital improvisado de Fangcang entre 7 e 26 de fevereiro de 2020. Um total de 205 pacientes com COVID-19 confirmado foram incluídos nessa análise. Dos 205 pacientes, apenas dois haviam visitado o mercado de frutos do mar de Huanan antes do início de sua doença, 31% dos pacientes tinham pelo menos um membro da família que apresentava sintomas anteriores e subsequentemente confirmou COVID-19 ou que foram considerados pacientes suspeitos pela equipe médica, 10% dos pacientes foram para os departamentos hospitalares onde tinham pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 antes de ocorrerem sintomas próprios, 7% dos pacientes tinham histórico de contato com pacientes suspeitos em outros locais públicos antes do início da doença e 51% dos pacientes não tiveram contato claro com pacientes confirmados ou suspeitos. Os autores constataram que a disseminação entre familiares e infecções adquiridas em hospitais é uma importante rota para transmissão de vírus na cidade de Wuhan. Sugerem também, que pode haver um substancial número de pacientes que não foram identificados em tempo hábil e, portanto, podem ter promovido transmissão entre membros da família.

Chaudhary *et al.* (2021) realizaram um estudo com o objetivo de examinar o risco representado por pacientes que não relatam sintomas de COVID-19 e investigar a eficácia de uma intervenção simples através

de bochechos pré-procedimento, na redução da carga viral salivar. Através de um estudo controlado randomizado triplo-cego, os autores recrutaram 201 pessoas com teste PCR positivo para COVID-19, incluindo assintomáticos, pré-sintomáticos, pós-sintomáticos e sintomáticos e instruíram-nas a enxaguar a boca com solução salina, peróxido de hidrogênio 1%, clorexidina 0,12% ou iodopovidona 0,5% por 60 segundos. Os autores mediram a carga viral 15 e 45 minutos após a lavagem. O SARS-CoV-2 salivar foi detectado em 23% dos assintomáticos, 60% dos pós-sintomáticos e 28% dos pré-sintomáticos. Todos os 4 enxaguantes bucais foram eficazes para reduzir a carga viral de 61% a 89% em 15 minutos e de 70% a 97% em 45 minutos. Os autores puderam concluir que mesmo que mais de 40% dos pacientes não sintomáticos apresentem uma carga viral na saliva, os enxaguantes bucais são um método simples e altamente eficaz de reduzir a carga viral da cavidade oral por até 45 minutos, e pode ser uma ferramenta valiosa na mitigação de doenças.

Cargas virais mais altas foram detectadas logo após o início dos sintomas, sugerindo que o padrão viral de pacientes infectados com SARS-CoV-2 se assemelha ao de pacientes com influenza. A carga viral detectada no paciente assintomático foi semelhante à dos sintomáticos, o que sugere potencial de transmissão em pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos (ZOU *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 frequentemente é transmitido em grupo, principalmente entre familiares. Em algumas cidades, os casos envolvendo transmissão em grupo foram responsáveis por 50 a 80% de todos os casos confirmados de COVID-19 (HAN; YANG, 2020).

Chan *et al.*, (2020) avaliou 7 membros de uma mesma família que apresentaram pneumonia devido a covid-19, e avaliaram os possíveis cenários de transmissão. O mais provável cenário foi de que um paciente adquiriu a infecção em um hospital ao visitar seu parente e, em seguida, transmitiu aos outros 5 familiares. Quando retornaram a Shenzhen, transmitiram o vírus ao paciente 7. Eles apresentaram sintomas variados, os três familiares mais velhos com comorbidades, apresentaram sintomas sistêmicos mais graves como fraqueza generalizada e tosse seca, enquanto os dois adultos mais jovens apresentaram inicialmente diarreia e não apresentaram febre. Ainda, outro familiar apresentou-se assintomático. Seis dos sete membros da família apresentaram alterações radiológicas de pneumonia viral, 83% apresentaram alterações radiológicas em vidro fosco dos pulmões na tomografia computadorizada.

Yu *et al.*, (2020) avaliaram uma unidade familiar de 4 pessoas, onde os pacientes 1 e 4 (88 e 75 anos respectivamente) vivem em uma relação conjugal na cidade de Shangai, os pacientes 2 e 3 (65 e 69 anos respectivamente) são um casal da cidade de Wuham, e os pacientes 2 e 4 são irmãs. O paciente 1 estava incapacitado e tinha hipertensão, doença cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica, morava apenas com sua esposa, não saía de casa por pelo menos 2 semanas antes do início da doença. Este foi o primeiro a apresentar sintomas: falta de apetite e tosse seca e, em seguida, febre. Os pacientes 2 e 3 eram saudáveis e não foram expostos a pacientes com febre ou pneumonia e não visitaram hospitais locais nas semanas anteriores à visita aos pacientes 1 e 4. Nenhum deles apresentou sintoma nos 4 dias seguintes à visita, apresentando febre após este período. Todos apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2.

Os resultados indicam que uma pessoa com 2019-nCoV pode ser infecciosa mesmo durante o período de incubação.

Arons *et al.* (2020), fizeram um levantamento de prevalência, avaliando semanalmente pacientes internados em uma instalação de enfermaria, através de testes de PCR. Após 23 dias do primeiro resultado positivo entre os residentes da instalação, 57 dos 89 pacientes testaram positivo (64%). Dos participantes da pesquisa 27 (56%) eram assintomáticos no momento do teste, destes, 24 apresentaram sintomas após o teste. Dos 57 que testaram positivo, 11 foram hospitalizados, sendo que 3 necessitaram de tratamento em UTI, e 15 morreram (mortalidade de 26%). Pelo fato de 56% dos que testaram positivo estarem assintomáticos no momento do teste, eles provavelmente contribuíram para a disseminação do SARS-CoV-2. A utilização de medidas de controle apenas com os sintomáticos é insuficiente para conter a transmissão do vírus.

2.3 Pacientes hospitalizados

Como já foi estabelecido, a principal forma de transmissão do SARS-CoV-2 é por meio de gotículas respiratórias durante o contato pessoal, o tempo médio desde a exposição ao vírus até o início dos sintomas é de 5 dias. 97,5% das pessoas que desenvolvem os sintomas o fazem em 11,5 dias. O intervalo médio do início dos sintomas até a internação hospitalar é de 7 (± 3 -9) dias. A idade média dos pacientes hospitalizados varia entre 47 e 73 anos, sendo que aproximadamente 60% destes, são do sexo masculino. Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, 74% a 86% têm mais de 50 anos. Embora apenas cerca de 25% dos pacientes infectados tenham comorbidades, entre 60% a

90% dos pacientes hospitalizados têm comorbidades, as mais comuns em pacientes hospitalizados incluem hipertensão (57%), diabetes (34%), doença cardiovascular (28%), doença pulmonar crônica (4%-10%), doença renal crônica (3%-13%), tumores malignos (6%-8%) e doença hepática crônica (<5%). Alterações olfatórias ou gustativas foram relatadas entre 64% e 80% dos pacientes. Aproximadamente 17% a 35% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 são tratados em UTI, o principal motivo é à insuficiência respiratória. Aproximadamente 5% dos pacientes com COVID-19 e 20% dos hospitalizados apresentam sintomas graves, necessitando de cuidados intensivos. Mais de 75% dos pacientes hospitalizados requerem oxigênio suplementar. Entre os pacientes internados em UTI, a letalidade pode chegar a 40% (GRASSELLI *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020).

Os sinais e sintomas observados mais frequentemente em pacientes internados em hospitais são febre (77-98%), tosse (46-82%), mialgia ou fadiga (11-52%) e falta de ar (3-31%), durante o início da doença. Porém alguns pacientes com diagnóstico de COVID-19 não apresentam sintomas respiratórios típicos. (JOTZ *et al.*, 2020).

Huang *et al.* (2020) avaliaram os dados de 41 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados em um hospital localizado em Wuham. A maioria dos pacientes infectados eram homens (73%); e menos da metade apresentavam doenças sistêmicas (32%), incluindo diabetes (20%), hipertensão (15%) e doenças cardiovasculares (15%). A idade média era de 49,0 anos. Os sintomas comuns no início da doença foram febre (98%), tosse (76%) e mialgia ou fadiga (44%). Todos os 41 pacientes apresentaram pneumonia com resultados anormais na TC

(tomografia computadorizada) de tórax, 13 (32%) pacientes foram internados em UTI e seis (15%) morreram.

Liu *et al.* (2020), analisaram os dados clínicos, radiológicos e laboratoriais de 78 pacientes internados em três hospitais terciários em Wuham, entre 30 de dezembro de 2019 e 15 de janeiro de 2020. A evolução da doença 2 semanas após a internação indicou que 11 pacientes (14,1%) pioraram e 67 pacientes (85,9%) melhoraram ou mantiveram-se estáveis neste período. Os pacientes que apresentaram uma piora dos sintomas eram significativamente mais velhos. Entre eles, houve uma proporção maior de pacientes com história de tabagismo, que apresentaram uma temperatura corporal maior no momento da admissão hospitalar. Além disso, pacientes com piora apresentaram uma maior frequência respiratória e insuficiência respiratória, a proteína C reativa estava mais elevada, e a albumina estava menor quando comparado ao grupo de melhora / estabilidade dos sintomas. Estes fatores devem ser considerados como fatores de risco para a progressão da pneumonia relacionada a COVID-19.

Um estudo avaliou a carga viral e a gravidade dos sintomas nos pacientes infectados com SARS-CoV-2 em diferentes estágios de progressão da doença, em Zhejiang, China. Foram incluídos 22 pacientes com doença leve e 74 com doença grave. A duração média do vírus nas amostras respiratórias de pacientes com doença grave (21 dias) foi maior do que em pacientes com doença leve (14 dias), aqueles com doença grave apresentaram também, uma carga viral mais elevada. Isso sugere que a redução da carga viral por meios clínicos e o fortalecimento do manejo durante cada estágio da doença grave devem ajudar a prevenir a disseminação do vírus. A duração do vírus foi maior em pacientes com

mais de 60 anos e em pacientes do sexo masculino (ZHENG *et al.*, 2020).

Avaliando a capacidade de disseminação do SARS-CoV-2 durante o período subclínico da doença, foram feitas coletas de fluidos corporais de dois pacientes internados por COVID-19 entre os dias 1 ao 9. Amostras de saliva foram coletadas em 1 hora, 2 horas e 4 horas após o uso de um enxaguatório bucal com clorexidina. A carga viral da SARS-CoV-2 foi avaliada através do teste RT-PCR. O vírus foi detectado em todas as cinco amostras de ambos os pacientes por RT-PCR. A carga viral foi mais elevada na nasofaringe, mas também foi alta na saliva. O SARS-CoV-2 foi detectado até o dia 6 de internação na saliva de ambos os pacientes, a carga viral na saliva diminuiu por 2 horas após o uso de um enxaguatório com clorexidina 0,12% (YOON *et al.*, 2020). Os enxaguatórios bucais se tornaram uma excelente alternativa para diminuir o risco de contaminação em procedimentos considerados de alto risco, onde são produzidos uma grande quantidade de aerossóis, independente do produto a ser utilizado.(SOUZA *et al.*, 2021)

Liu *et al.*, (2020) compararam a carga viral 76 pacientes internados, que apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2, através da coleta de swab nasofaríngeo, e estimada pelo método DCt. Classificou em casos graves os que apresentavam no momento da admissão dificuldade respiratória, saturação de oxigênio em repouso $\leq 93\%$, razão entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a concentração fracionada de oxigênio no ar inspirado ≤ 300 mm Hg, ou complicações graves da doença. 61% dos indivíduos foram classificados como casos leves e 39% como casos graves. Dos 30 casos graves, 23 (77%) receberam tratamento em UTI, entre os casos leves, nenhum paciente

necessitou. A carga viral média dos casos graves foi cerca de 60 vezes maior do que a dos casos leves, sugerindo que cargas virais mais elevadas podem estar associadas a desfechos clínicos graves.

2.4 Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2)

2.4.1 Utilização do Peróxido de Hidrogênio em seres humanos: uma prática segura realizada ao longo dos anos

O peróxido de hidrogênio foi sintetizado pela primeira vez em 1818 por Louis Jacques Thénard, é usado na medicina há mais de 100 anos. É conhecido em cirurgia como uma solução de irrigação altamente útil em virtude de seus efeitos hemostáticos e antimicrobianos, age sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas – particularmente bactérias anaeróbicas. O H_2O_2 é um agente oxidante e é comumente encontrado em cosméticos, agentes clareadores, cremes dentais e detergentes. É muito instável e reage em contato com matéria orgânica oxidável, metal e em soluções alcalinas produzindo radicais hidroxila livres, que reagem com lipídios, proteínas e DNA. Em uma concentração de até 3% é uma solução de irrigação segura e eficaz para limpeza e hemostasia de feridas operatórias (URBAN; RATH; RADTKE, 2019).

Por ser um agente oxidante, o H_2O_2 vêm sendo utilizado como como clareador capilar na área de cosmética. Na pele, vêm sendo empregado como antisséptico, para pequenas perturbações epidérmicas. Em odontologia, esse produto vem sendo empregado para clareamento dentário, agente antisséptico e de higienização (SHARMA *et al.*, 2019). Hoje, empresas empregam em larga escala o peróxido de hidrogênio em soluções para bochecho, dentifrícios e agentes clareadores. Além de agir

em bactérias anaeróbias, esses agentes possuem ação também em organismos aeróbios. Apesar de alguns raros relatos da toxicidade na utilização do peróxido de hidrogênio ao longo dos anos (DICKSON e CARAVATI, 1994; ZANELLI *et al.*, 2017), sabe-se que essa toxicidade é muito dependente da concentração. Ingestão desse produto em concentrações maiores de 10% podem causar danos ao trato gastrointestinal (DICKSON; CARAVATI, 1994). Enquanto isso, concentrações menores, de até 3%, são utilizadas com bastante segurança (WALSH, 2000).

Em 1994, Dickson & Caravati realizaram uma revisão retrospectiva de todas as exposições ao peróxido de hidrogênio, da população em geral. Nessa pesquisa, das 325 exposições, crianças (71%) foram predominantes e ingestão foi a rota mais comum de exposição (83%). Apesar da maioria das exposições não terem causado danos muito severos, a tendência foi de que a severidade dos casos ocorresse sob concentrações maiores de 10% do agente. Apesar de serem bastante raros, danos do trato gastrointestinal foram associados à ingestão de peróxido de hidrogênio 3% em uma paciente de 54 anos (ZANELLI *et al.*, 2017). Ou seja, um caso apenas. O caso ocorreu após um período de 2 meses de utilização semanal do produto em um tratamento endodôntico. Não existem relatos na literatura de danos aos tecidos orais com a utilização da concentração de 1% (WALSH, 2000).

A pneumonia hospitalar é a infecção mais comum em unidades de terapia intensiva (UTI). A pneumonia associada ao ventilador (PAV) é a inflamação do parênquima pulmonar causada por infecção após o paciente ser conectado ao ventilador mecânico. É um importante problema de saúde pública em todo o mundo, a prevalência de PAV

varia de 18,2% a 22,5%, e é causada por bactérias altamente resistentes, apresenta uma taxa de mortalidade variando de 18,7% a 40,8%. A melhor maneira de prevenir a PAV é através da higiene oral e de bochechos. A American Association of Critical-Care Nurses (AACN) (2003) propôs o enxaguatório bucal como cuidado de enfermagem para a prevenção da PAV, a principal alternativa a utilização do H_2O_2 , é a clorexidina, pelas suas propriedades antimicrobianas. O ensaio clínico randomizado teve como grupo experimental a higiene oral e aplicação do H_2O_2 3%, enquanto no grupo controle foi realizada a higiene e aplicação de solução salina 0,9%. A taxa de incidência de PAV foi de 14,7% no grupo H_2O_2 e de 38,2% no grupo controle. Mostrando que o bochecho com H_2O_2 foi mais eficaz do que o bochecho com solução salina na redução da incidência da PAV (NOBAHAR *et al.*, 2016).

Ernstgård *et al.*, (2012) investigaram 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, durante 2 horas, na condição de repouso enquanto estavam sentados em uma câmara de exposição com clima controlado. 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 (interleucina-6, proteína C reativa, amiloide sérico A, fibrinogênio, fator VIII, fator de marca von Willee proteína de célula Clara no plasma). Os resultados do estudo sugerem que o peróxido de hidrogênio é levemente irritante a 2,2 ppm, mas não a 0,5 ppm.

Ao buscar as palavras chave “hydrogen peroxide + mouthwash + cancer” no pubmed, e restringir a pesquisa para “clinical trials”, “Meta-Analysis” ou “Systematic Reviews”, apenas um artigo relacionado a isso foi encontrado (TOMBES; GALLUCCI, 1993). O estudo avaliou os efeitos do peróxido de hidrogênio na forma de bochecho em 35 voluntários. Eles foram divididos em bochecho com solução salina, peróxido de hidrogênio a 0,75% e peróxido de hidrogênio a 1,5%, 4 vezes ao dia por duas semanas. Satus da mucosa, aderência microbiana, taxa de fluxo salivar e reações subjetivas foram avaliadas. Nos dois grupos com peróxido de hidrogênio, anormalidades na mucosa foram encontradas e queixas de pacientes foram muitas. Aderência bacteriana foi reduzida em peróxido 0,75%, mas não em peróxido 1,5%. Dos pacientes tratados com peróxido de hidrogênio, ocorreu alongamento das papilas filiformes da língua em 80% deles, descoloração das papilas em 84%, ambos (alongamento e descoloração) em 72%, e branqueamento da mucosa em 96%. O gosto foi desagradável para 64% dos pacientes, 60% relataram queimação ou ardência, 52% relataram sabor desagradável das coisas após o uso, 24% relataram boca seca. Essas reações estão relacionadas ao poder irritante do H_2O_2 , mas a mucosa voltou ao normal após alguns dias. Além do tamanho amostral bastante baixo, o estudo não cita diretamente o potencial carcinogênico do H_2O_2 , mas o potencial em causar alterações na mucosa e gerar desconforto para o paciente.

O peróxido de hidrogênio é amplamente utilizado como biocida, em aplicações onde sua decomposição em subprodutos não tóxicos é necessária. Existem cada vez mais informações sobre a eficácia biocida do peróxido de hidrogênio acontece mesmo em baixas

concentrações, ela ocorre pela ação de radicais livres, levando à oxidação do DNA, proteínas e lipídios da membrana *in vivo*. (LINLEY *et al.*, 2012)

2.4.2 Uso do peróxido de hidrogênio na odontologia

O peróxido de hidrogênio vem sendo utilizado em odontologia por muitos anos como agente clareador e antimicrobiano.

Wolff *et al.* (1987) avaliaram a associação de uma solução salina com o peróxido de hidrogênio a 3% em 231 adultos, com idades entre 20 e 64 anos, sem problemas de saúde. Estes foram aleatoriamente divididos em 4 grupos. Todos os indivíduos foram instruídos com procedimentos convencionais de higiene bucal. Os grupos 3 e 4 receberam a instrução de utilizar o peróxido de hidrogênio e também a solução salina. Os grupos 2 e 4 receberam avaliações microscópica da placa e um acompanhamento mensal com um técnico em saúde bucal. Os dados microbianos e clínicos foram coletados no início, 8, 16 e 24 meses. Não há evidências de que a higiene bucal com sal e peróxido tenha uma contribuição significativa para a saúde bucal, em comparação com a maneira convencional. Ambos os esquemas de higiene bucal, quando combinados ao atendimento profissional, resultaram em uma melhora significativa da saúde periodontal.

Em um estudo randomizado (MARUNIAK *et al.*, 1992), com o objetivo de avaliar o efeito de 3 enxaguatórios bucais, a base de timol, clorexidina, iodopovidona + peróxido de hidrogênio e um placebo, avaliando sua ação sobre a placa dentária e a gengivite, quando utilizado o bochecho supervisionado como único procedimento de higiene bucal, realizado durante 30 segundos, 2 vezes ao dia por 14 dias. 71 indivíduos

entre 18-55 anos e em bom estado de saúde foram incluídos no estudo e divididos nos grupos: Grupo 1. Listerine® (timol); Grupo 2. Peridex® (Gluconato de clorexidina 0,12%); Grupo 3. Perimed® (Iodo povidona 5% e peróxido de hidrogênio 1,5%); e Grupo 4. Placebo. Peridex® e Perimed® mostraram-se significativamente mais eficazes tanto na redução de placa, como na redução do índice de sangramento (PBS), em comparação com água ou o Listerine®. O Listerine Antiseptic® foi mais eficaz que a água na redução da placa, mas nenhuma diferença significativa foi encontrada entre eles na média do índice de sangramento. Tanto o Peridex® como o Perimed® apresentaram um forte efeito antimicrobiano.

Demarco *et al.* (2009) realizaram uma revisão de literatura avaliando o conhecimento atual sobre eficácia, mecanismo de ação e legislação dos produtos utilizados para clareamento dental. Entre eles, o peróxido de hidrogênio. Sobre os dentifrícios clareadores, sua capacidade de remoção de manchas está relacionada à grande quantidade de abrasivos em sua formulação, e não tanto à quantidade de peróxido de hidrogênio. Embora os cremes dentais clareadores possam prevenir manchas extrínsecas, o efeito clareador obtido parece não ser clinicamente significativo. Um estudo que comparar a eficácia e segurança de três clareadores de venda livre (dentifrício com 1% de peróxido de hidrogênio, gel de pintura com peróxido de carbamida a 18% e sistema de moldeira de peróxido de carbamida a 5%) mostrou que o grupo tratado com o sistema de moldeiras mostrou a maior melhoria de cores. Quanto aos enxaguatórios, eles possuem uma baixa concentração de peróxido de hidrogênio (1,5%) e hexametáfosfato de sódio, no intuito de proteger os dentes de novas manchas. Um estudo avaliou a eficácia e

segurança de um enxaguatório bucal branqueador (2% de peróxido de hidrogênio) e fitas de clareamento (10% peróxido de hidrogênio) que foram usados duas vezes ao dia durante 1 semana. Os resultados mostraram que, embora ambos produtos foram bem tolerados, o grupo tratado com as fitas de clareamento tiveram melhor resultado no clareamento do que o grupo de enxaguantes. O peróxido de hidrogênio também é um agente presente nas tiras adesivas clareadoras, com concentração variando entre 5 e 14%. Em uma revisão sistemática recente, as tiras de clareamento foram comparadas com ao protocolo de clareamento recomendado (10% de peróxido de carbamida em moldeira individual) e foi observada uma eficácia de branqueamento semelhante. Em relação à carcinogênese, as altas concentrações de peróxido de hidrogênio podem atuar como promotores de lesões orais, juntamente com outras substâncias cancerígenas conhecidas (tabaco, álcool), mas as baixas concentrações são consideradas seguras.

2.4.3 Peróxido de hidrogênio X SARS-CoV-2

O H_2O_2 é um agente antimicrobiano amplamente utilizado e é eficaz contra vários vírus, incluindo adenovírus, rinovírus, mixovírus e influenza A. Ele tem capacidade de inativar eficientemente os vírus da gripe, porém a estrutura antigênica e a imunogenicidade permanecem intactas, ou seja, os vírus influenza inativados com H_2O_2 continuam apresentando respostas imunológicas e celulares *in vitro*, entretanto, sem a capacidade de multiplicação viral. Isso poderia reduzir a necessidade de lidar com vírus vivos em laboratório, estudos imunológicos *in vitro* podem ser realizados sob níveis de biossegurança mais baixos (DEMBINSKI *et al.*, 2014).

O peróxido de hidrogênio causa a ruptura das membranas lipídicas induzida por radicais livres de oxigênio, os vírus envelopados são inativados em concentrações em torno de 0,5%. No ambiente oral, o peróxido de hidrogênio é rapidamente inativado devido à presença da atividade da catalase derivada do hospedeiro e da bactéria na saliva e outras peroxidases endógenas (O'DONNELL *et al.*, 2020).

Em vista da alta transmissibilidade pela saliva, a “National Health Commission of the People’s Republic of China” elaborou, no início da pandemia, uma série de medidas para atendimento odontológico. 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).

O vírus SARS-CoV-2, se acumula e se multiplica no trato respiratório superior, altas cargas virais podem ser encontradas na cavidade oral, nariz e orofaringe em pacientes infectados, embora o uso de bochechos seja prático e acessível, evidências científicas são urgentemente necessárias para esclarecer seu uso contra a disseminação do COVID-19 (MEZARINA MENDOZA *et al.*, 2022).

A saliva dos pacientes com COVID-19 tem alta carga viral de SARS-CoV-2, os procedimentos para redução da carga viral na cavidade oral são importantes pois serviriam tanto para reduzir a evolução da doença, quanto para reduzir sua transmissibilidade. Eduardo *et al.* (2021) realizaram um estudo para avaliar os efeitos dos enxaguatórios bucais na carga viral salivar do SARS-CoV-2. Através de um ensaio clínico piloto randomizado de centro único, foram avaliados três tipos de enxaguatórios bucais, sendo 0,075% de cloreto de cetilpiridínio

associado com 0,28% de lactato de zinco (CPC + Zn), 1,5% de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ou 0,12% de gluconato de clorexidina (CHX) na redução da carga viral do SARS-CoV-2 na saliva em diferentes momentos. Amostras de saliva foram coletadas previamente ao enxágue (T0), imediatamente após (T1), 30 min após (T2) e 60 min após o bochecho (T3). As três opções de enxaguatórios bucais trouxeram uma significativa redução da carga viral na saliva, sem apresentar nenhum efeito colateral. Apesar desse efeito transitório, os resultados sugerem que esses produtos podem ser considerados como estratégias para redução do risco de contaminação pelos pacientes infectados com SARS-CoV-2.

Bidra *et al.*, (2020) avaliaram a inativação *in vitro* da SARS-CoV-2, utilizando peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e iodopovidona (PVP-I). O PVP-I foi testado em concentrações de 0,5%, 1,25% e 1,5%, e o H_2O_2 foi testado em concentrações de 3% e 1,5% para representar as concentrações clinicamente recomendadas. Etanol e água foram utilizados em paralelo como controles padrão positivo e negativo. 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 de log de cada composto em comparação com o controle negativo foi calculado. O antisséptico oral com PVP-I nas três concentrações deixou o SARS-CoV-2 completamente inativado na menor concentração de 0,5% e no menor tempo de contato de 15 s, enquanto as soluções de H_2O_2 apresentaram atividade virucida mínima. Portanto, os autores concluem que o enxágue pré-procedimento com PVP-I diluído na faixa de 0,5-1,5% pode ser preferido em vez de H_2O_2 .

Com base em resultados de estudos *in vitro*, na experiência prévia no controle do coronavírus, e de diretrizes nacionais, Chen e Chang, (2021) recomendaram um enxaguatório bucal pré-procedimento de 1 a 1,5% com peróxido de hidrogênio ou 0,2% PVP-I, visando reduzir a carga viral na saliva, limitando o risco de contaminação pelo SARS-CoV-2. Através de uma revisão sistemática, de estudos randomizados controlados para avaliar a eficácia de diferentes enxaguatórios bucais na redução da carga viral salivar, GARCIA-SANCHEZ *et al.* (2022), puderam concluir com base nas evidências atualmente disponíveis na literatura, que iodopovidona, clorexidina e cloreto de cetilpiridínio foram os enxaguatórios que apresentam atividade virucida significativa contra SARS-CoV-2 na saliva e podem ser usados como enxaguatórios bucais previamente ao atendimento para reduzir o risco de infecção cruzada.

Observando que os estudos publicados sobre a redução dos efeitos citotóxicos induzidos pelo SARS-CoV-2 por antissépticos não excluía a citotoxicidade associada aos antissépticos, Xu *et al.*, (2021) optaram por avaliar o efeito dos enxaguatórios bucais na viabilidade celular, para garantir que a atividade antiviral não fosse uma consequência da citotoxicidade induzida pelo enxaguatório bucal. O PVP-I diluído (0,1% v/v) e H₂O₂ (0,05% v/v) inicialmente pareciam ter potentes atividades antivirais; no entanto, a interrupção da morfologia celular foi aparente indicando que a suposta atividade antiviral desses dois agentes foi provavelmente uma consequência da citotoxicidade. Óleos essenciais foi o menos citotóxico, seguido de perto pela CHX. Ambas as diluições de 0,5% (v/v)

Dada a emergência de saúde pública que o México enfrentou e o que a ética exige dos médicos, diante do aumento demanda por

serviços de saúde, bem como a ausência de regimes terapêuticos eficazes e comprovados, levantou-se a hipótese de que o peróxido de hidrogênio, um agente anti-séptico, pode desempenhar um papel fundamental na redução da gravidade e duração da doença em pacientes e também na prevenção da transmissão. Foi fornecido tratamento ambulatorial usando peróxido de hidrogênio como alternativa terapêutica complementar para vinte e três pacientes com COVID-19. Este tratamento foi estendido em modalidade profilática a vinte e oito cuidadores ou pessoas em contato próximo com os pacientes. Isso ocorreu através do uso de três modalidades concomitantes de tratamento com peróxido de hidrogênio (enxaguante bucal e gargarejos 1,5%, via oral 0,06% e nebulização 0,2%) que provaram ser seguras e bem toleradas em um grupo de 23 pacientes diagnosticados com COVID-19. O peróxido de hidrogênio, pode ser aplicado por diversas vias de administração e mecanismos de ação de forma segura, desde que respeitado as doses recomendadas, não apresentou efeitos colaterais graves em nenhuma das três modalidades de administração.(TREJO *et al.*, 2021)

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 (RAMESH *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.

Em vista disso, um “letter do editor” foi publicada na “Infection Control & Hospital Epidemiology” (CARUSO *et al.*, 2020). Os autores sugerem 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.

2.4.4 Descontaminação de Superfícies

Através da análise de 22 estudos, Kampf *et al.* (2020) revelou que os coronavírus humanos, como o SARS, MERS e HCoV podem persistir em superfícies inanimadas como metal, vidro ou plástico por até 9 dias. Porém, podem ser inativados com eficiência através de procedimentos de desinfecção de superfície utilizando etanol a 62–71%, peróxido de hidrogênio a 0,5% ou hipoclorito de sódio a 0,1% por 1 minuto. Contrariamente a esses três produtos, a clorexidina a 0,02% mostrou-se ineficaz. Pela similaridade dos vírus, o autor espera efeito semelhante desses produtos no SARS-CoV-2. No estudo citado pela revisão (OMIDBAKSH; SATTAR, 2006), referente somente ao peróxido de hidrogênio, ele provou ser virucida quando aplicado por 1 minuto a 20° C. Sua ação ocorreu contra vários vírus envelopados e não envelopados.

O período de incubação de COVID-19 é estimado em até 14 dias. A contaminação de superfícies de uso frequente em ambientes domésticos e de saúde são fontes potenciais de transmissão viral. A OMS recomenda que a limpeza completa das superfícies com água,

detergente e desinfetantes comumente usados são eficazes para limpar o ambiente. A desinfecção das superfícies de contato com etanol 62–71%, hipoclorito de sódio 0,1% ou peróxido de hidrogênio 0,5% pode ser considerada eficaz contra 2019-nCoV, pois outros coronavírus tornam-se ineficazes com 1 min de tempo de exposição (AKRAM, 2020).

2.4.5 Descontaminação de Máscaras

A procura por equipamentos de proteção individual (EPI) aconteceu de forma rápida e exponencial, causando uma incerteza entre os profissionais de saúde, sobre a segurança da reutilização de alguns EPIs. Máscaras faciais cirúrgicas e respiradores PFF2 ou N95 são recomendados como produtos de uso único. Sob certas condições, o aumento do tempo de uso da máscara ou sua reutilização pode ser autorizado, deve-se ter cuidado pois algumas máscaras podem perder sua capacidade de filtração, resultando em menor proteção para o usuário. Qualquer tipo de processamento deve ter eficácia comprovada, e que o método de reprocessamento não resulte em toxicidade residual para os profissionais de saúde (KAMPF *et al.*, 2020).

Grossman *et al.*, (2020) propôs um método para desinfecção do respirador N95 usando peróxido de hidrogênio vaporizado, esse método não danifica o mecanismo de filtragem do N95, e permite que o trabalhador de saúde reutilize o seu próprio respirador.

Para que o respirador N95 possa ser reutilizado pelo profissional da área da saúde, foi desenvolvido um processo de coleta, desinfecção e reposição para sua reutilização. Os respiradores N95 foram inoculados com 10 µL de três concentrações diferentes de H1N1, na presença de soro fetal de bezerro a 1%. Após isso, os respiradores N95

foram desinfetados com uma solução cujo principal constituinte é o H_2O_2 a 7,8%, que é convertido para peróxido de hidrogênio ionizado (PHI). Respiradores N95 inoculados com o vírus influenza A sem desinfecção foram utilizados como controle. Nenhum dos respiradores N95 tratados com PHI demonstrou alterações citopáticas em 7 e 14 dias, confirmado pela falta de detecção do antígeno influenza A. Os resultados mostraram que o PHI poderia matar o vírus influenza A em níveis moderados a altos. O vírus influenza A foi utilizado porque é um vírus de RNA envelopado com características virológicas semelhantes às dos coronavírus. A desinfecção pode ser uma opção para a evitar falta de respiradores N95 (CHENG *et al.*, 2020).

Al-Abbasi *et al.* (2008) efetuou um estudo para avaliar o efeito da utilização do peróxido de hidrogênio 3% no tempo de realização de cirurgias de amigdalectomia, perda de sangue durante a cirurgia e no número de amarras realizadas. Em um dos grupos, o peróxido de hidrogênio foi utilizado embebido em gaze. No grupo controle, nenhum agente foi utilizado em conjunto com gaze. A aplicação de peróxido de hidrogênio a 3% nas tonsilas reduziu o tempo de operação em 31%, a perda sanguínea operatória em 32,9% e o número de amarras em 50%. A aplicação local de peróxido de hidrogênio a 3% no leito tonsilar após amigdalectomia é benéfica no que diz respeito à diminuição do tempo do procedimento, do volume de perda de sangue e do número de amarras utilizadas.

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 internados em um hospital com COVID-19.

3.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a eficácia da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (1%) e spray nasal (0,5%) em pacientes internados com Covid-19 na redução dos sintomas relacionados à doença. A hipótese testada é de que a associação do gargarejo e spray nasal reduz os sintomas febre, tosse, perda do olfato, perda de paladar, dificuldade para respirar, dor de garganta, dor no corpo;

2. Avaliar a eficácia da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (1%) e spray nasal (0,5%) em pacientes internados com Covid-19 na redução do tempo de internação e agravamento dos sintomas respiratórios. A hipótese testada é de que a associação do gargarejo e spray nasal reduz o tempo de internação do paciente e o agravamento dos sintomas respiratórios;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O estudo é um ensaio clínico randomizado duplo cego, com grupos paralelos e controlado com placebo, para avaliar a eficácia do gargarejo e da lavagem nasal com H₂O₂ para reduzir os sintomas de COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados. Ocorreu na cidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. Teve a participação de pesquisadores da Universidade de Passo Fundo (promotora do estudo), com o suporte do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) e da Prefeitura Municipal de Passo Fundo. Foram utilizados grupos de pacientes internados com Covid-19 e seus familiares. Os indivíduos foram acompanhados para a verificação da efetividade do peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal na redução dos sintomas relacionados à doença e no tempo de internação do paciente hospitalizado.

O estudo foi encaminhado e aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, o hospital envolvido na pesquisa e pela Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa (CONEP), Número do Parecer: 4.071.153. Todos os pacientes (ou seu representante legal) aprovaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo seguiu os critérios para Estudos Clínicos do Consort (<http://www.consort-statement.org/>). O estudo foi registrado no Registro

Brasileiro de Ensaios Clínicos (Register Number:RBR-6sx3sz)
<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6sx3sz/>

Foi realizado o cálculo amostral para determinar o tamanho de cada um dos grupos.

A pesquisa foi realizada durante os meses de julho e agosto de 2020. Houve 5.208 novos casos confirmados e 87 óbitos por COVID-19 em Passo Fundo neste período.

4.2 Pacientes

Os pacientes elegíveis foram admitidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo com sintomas de COVID-19. Os critérios de elegibilidade utilizados foram: Ter idade mínima de 18 anos; testar positivo para SARS-CoV-2, e ter recebido o diagnóstico até 3 dias antes da intervenção; estar hospitalizado, fora dos leitos da unidade de terapia intensiva; possuir capacidade física para realizar gargarejo e aplicar o spray nasal por conta própria; possuir sintomas moderados ou leves de problemas respiratórios; concordar em participar do estudo e assinar o TCLE.

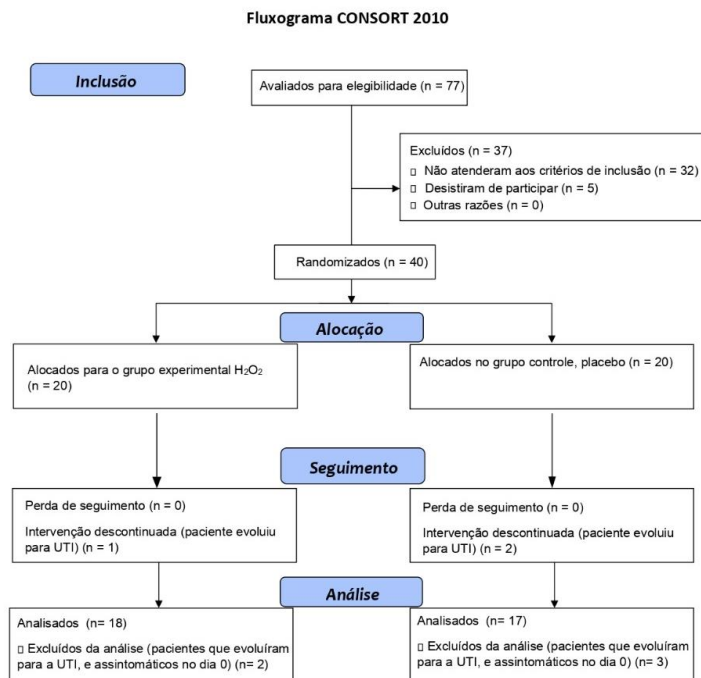


Figura 2. Fluxograma da evolução do estudo

4.3 Randomização

Os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram divididos aleatoriamente em experimental (gargarejo com H₂O₂ 1,0% e lavagem nasal com H₂O₂ 0,5%, ambos associados à essência de menta) ou controle (placebo com água deionizada associada à essência de menta, administrado da mesma forma que o grupo experimental). Vinte pacientes foram incluídos em cada grupo, sem qualquer previsibilidade de alocação. Cada grupo tinha letras específicas para sua representação.

Uma lista de randomização foi gerada por meio de um site de randomização (<https://www.random.org/>). A lista de randomização foi transferida para envelopes individuais, lacrados, opacos e não translúcidos. O envelope contendo a sequência da randomização foi entregue à equipe de pesquisa, que desconhecia o significado de cada letra.

4.4 Cegamento

O responsável pela manipulação da solução e um pesquisador do estudo, que não estava envolvido na distribuição da solução e na avaliação dos resultados, sabiam quais letras correspondiam a cada grupo. Foram elaboradas embalagens contendo os tratamentos adequados (H_2O_2 ou placebo), todos com a mesma aparência, diferenciados apenas pela letra correspondente ao grupo. Os participantes, os pesquisadores responsáveis pela distribuição da solução e tabulação dos dados, e o estatístico estavam cegados.

4.5 Treinamento da equipe

A equipe de pesquisa foi treinada antes da intervenção. Um guia de abordagem foi elaborado e fornecido aos dois pesquisadores que entraram em contato com os pacientes. Assim, foram padronizadas as questões iniciais, instruções de uso das soluções, randomização e abordagem nos demais dias.

4.6 Intervenções

Os 2 grupos ($n = 20$) do estudo foram: (1) Experimental (H_2O_2 1,0% para gargarejo e 0,5% para spray nasal): gargarejo com uma

solução composta de 1,0% de H_2O_2 e essência de menta por 30 segundos, 3 vezes ao dia, por 7 dias. Uma dose do spray nasal foi aplicada em cada narina, duas vezes ao dia, durante 7 dias. A solução nasal era composta por H_2O_2 0,5% e essência de menta.

(2) Controle (placebo): O grupo controle gargarejou e aplicou o spray nasal da mesma forma descrita para o grupo experimental. A solução placebo foi composta por água destilada e essência de menta. Uma diluição volumétrica de 10 vezes de H_2O_2 a 3% ($\text{pH} = 3,40$) foi preparada para o grupo experimental. Um litro de H_2O_2 foi diluído em 2 L de água deionizada e 20 mL de essência (extrato líquido de menta), obtendo-se um pH de 4,33 e uma solução com 1,0% de H_2O_2 para gargarejo. Para a solução experimental de spray nasal, 100 mL da solução de gargarejo foram diluídos em 100 mL de água deionizada ($\text{pH} = 4,55$). Para o gargarejo placebo, foram adicionados 20 mL de essência a cada 3 L de água deionizada. Para o spray nasal placebo, 100 mL do placebo para gargarejo foram diluídos em 100 mL de água deionizada.

4.7 Coleta dos dados

No dia 0 (primeiro contato), o paciente foi convidado a participar da pesquisa, foi fornecido o kit composto pela solução de gargarejo, spray nasal e instruções de uso. No mesmo dia, as variáveis individuais foram obtidas a partir de um questionário desenvolvido pelos pesquisadores. Características socioeconômicas e sociodemográficas, comorbidades e sintomas do paciente no início do estudo foram registrados.

4.8 Desfechos

Os pacientes foram monitorados no hospital a cada 2 dias, por 8 dias, pelos 2 pesquisadores treinados (para um total de 4 visitas). Caso os pacientes tivessem alta antes do término da pesquisa, o acompanhamento era feito por telefone. Durante as visitas de acompanhamento, os pacientes foram questionados sobre seus sintomas com a pergunta: “Você tem algum desses sintomas? Febre, tosse, hiposmia, perda do paladar, dispneia, dor de garganta ou dor no corpo?” Em caso afirmativo, foi perguntada a gravidade do sintoma (1, leve; 2, moderado; ou 3, grave). Os possíveis efeitos adversos da solução também foram registrados com a pergunta: “Você teve algum destes sintomas após o uso da solução? Uma sensação de queimação na boca, sensação de queimação na garganta, sabor desagradável da comida após o uso, sensação de língua grossa ou sensação de queimação no nariz? Se então, perguntou-se a gravidade do sintoma (1, leve; 2, moderado; ou 3, grave). Para a variável melhora clínica, considerou-se que os pacientes melhoraram se, após 2 dias da coleta de dados, o paciente não apresentasse nenhum dos sintomas de COVID-19 avaliados no estudo. O autorrelato do paciente foi registrado no formulário. Outros dados clínicos também foram registrados no mesmo formulário (alta ou transferência para unidade de terapia intensiva). Todos os dados foram inseridos em um banco de dados eletrônico.

4.9 Análise Estatística

O software Stata versão 14 (StataCorp., College Station, TX, EUA) foi utilizado para análise dos dados. Uma análise descritiva foi realizada primeiramente para determinar a frequência relativa e absoluta

das características dos pacientes. O tempo entre o início do tratamento com as soluções e a alta, em cada grupo, foi comparado pelo teste t de Student ($\alpha = 0,05$). A frequência dos sintomas – febre, tosse, hiposmia, perda do paladar, dispneia, dor de garganta e dor no corpo – foi calculada em cada dia (0, 2, 4, 6 e 8). A proporção de indivíduos com alívio dos sintomas de febre, tosse, dispneia e dor de garganta nos dias 0-2 e 2-4 foi comparada pelo teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). Os possíveis efeitos adversos das soluções foram comparados graficamente.

A análise de eficácia foi realizada com base na intenção de tratar, incluindo todos os pacientes que foram submetidos à randomização. O tempo para melhora clínica foi avaliado após todos os pacientes atingirem o dia 8 e foi retratado por um gráfico de Kaplan-Meier. As razões de risco (HRs) com intervalos de confiança de 95% (ICs) foram calculadas por meio de um modelo de risco proporcional de Cox.

5. RESULTADOS

Ao considerar os pacientes que descontinuaram a intervenção e os assintomáticos no dia 0 (2 no grupo experimental e 3 no grupo controle), foram analisados 35 pacientes. Vinte e dois (62,9%) eram mulheres e 13 (37,1%) homens. A idade predominante dos pacientes incluídos no estudo foi entre 36 anos e 59 anos (57,1%). As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão (48,6%) e diabetes (28,6%). A tabela 1 mostra as características dos pacientes.

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes em valores absolutos e relativos

Características	Total (n=35)	Experimental (n=18)	Placebo (n=17)
Gênero			
Homens	22 (62,9)	9 (40,9)	13 (59,1)
Mulheres	13 (37,1)	9 (69,2)	4 (30,8)
Idade (ano)			
≤35	4 (11,4)	2 (50,0)	2 (50,0)
36-59	20 (57,1)	8 (40,0)	12 (60,0)
≥60	11 (31,4)	8 (72,7)	3 (27,3)
Raça			
Branco	24 (68,6)	13 (54,2)	11 (45,8)
Não-branco	11 (31,4)	5 (45,4)	6 (54,6)
Nível de educação			
Ensino médio completo	30 (85,7)	16 (53,3)	14 (46,7)
Formação universitária (completa/incompleta)	5 (14,3)	2 (40,0)	3 (60,0)
Renda familiar (reais)			
≤3.162,00	22 (62,9)	9 (40,9)	13 (59,1)
>3.162,00	13 (37,1)	9 (69,2)	4 (30,8)
Nº de pessoas na mesma residência			
Nenhum	3 (8,6)	1 (33,3)	2 (66,7)
1	10 (28,6)	6 (60,0)	4 (40,0)
2	8 (22,9)	4 (50,0)	4 (50,0)
3	8 (22,9)	4 (50,0)	4 (50,0)
≥4	6 (17,1)	3 (50,0)	3 (50,0)
Pessoas que testaram positivo na mesma residência			
Nenhum	24 (70,6)	11 (45,8)	13 (54,2)
1	9 (25,5)	7 (77,8)	2 (22,2)
≥2	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (100)
Comorbidades			
Cardíaco	3 (8,6)	0 (0,0)	3 (100)
Respiratório	3 (8,6)	3 (100)	0 (0,0)
Diabetes	10 (28,6)	6 (60,0)	4 (40,0)
Hipertensão	17 (48,6)	9 (52,9)	8 (47,1)

*Os valores são apresentados como número de participantes (%).

O tempo médio entre o início do tratamento e a alta foi de $3,86 \pm 1,60$ dias no grupo experimental e $4,15 \pm 1,77$ dias no grupo controle; essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,65$).

O número de pacientes com cada sintoma nos dias avaliados pode ser visto na tabela 2. Não houve relato de febre no dia 0 entre os pacientes do presente estudo. O sintoma mais frequente no dia 0 foi a tosse (72,2% no grupo experimental e 76,5% no grupo controle), que diminuiu consideravelmente com o tempo. No dia 0, 27,8% do grupo experimental e 17,7% do grupo controle apresentaram dor de garganta, que praticamente desapareceu após o dia 2. A frequência dos sintomas é mostrada na tabela 2.

Tabela 2. Frequência dos sintomas a cada dia, em valores absolutos e relativos.

SINTOMAS	DIA 0		DIA 2		DIA 4		DIA 6		DIA 8	
	H2O2	Controle	H2O2	Controle	H2O2	Controle	H2O2	Controle	H2O2	Controle
FEBRE	-	-	-	1 (6,3)	1 (5,6)	-	1 (5,6)	-	-	-
TOSSE	13 (72,2)	13 (76,5)	13 (72,2)	9 (56,2)	8 (44,4)	7 (41,2)	8 (44,4)	3 (18,7)	8 (44,4)	3 (18,7)
HIPOSMIA	6 (33,3)	11 (64,7)	6 (33,3)	9 (56,2)	5 (27,8)	8 (47,1)	6 (33,3)	6 (37,5)	4 (22,2)	4 (25,0)
PERDA DO PALADAR	7 (38,9)	12 (70,6)	7 (38,9)	10 (62,5)	7 (38,9)	6 (35,3)	6 (33,3)	5 (31,2)	5 (27,8)	4 (25,0)
DISPNÉIA	8 (44,4)	10 (58,8)	6 (33,3)	9 (56,2)	3 (16,7)	4 (23,5)	1 (5,6)	3 (18,7)	-	2 (12,5)
DOR DE GARGANTA	5 (27,8)	3 (17,7)	-	-	-	-	-	-	1 (5,6)	-
DOR NO CORPO	3 (16,7)	5 (29,4)	2 (11,1)	3 (18,7)	-	3 (17,6)	-	2 (12,5)	-	1 (6,2)

*Os valores são apresentados como número (%)

A febre foi excluída da avaliação do alívio dos sintomas. As proporções de indivíduos com alívio da tosse, dispneia e dor de garganta são mostradas em Tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos usando o teste exato de Fisher para os sintomas de tosse ($p = 0,67$), dispneia ($p = 0,15$) e dor de garganta ($p = 1,00$). Setenta e cinco por cento dos pacientes do grupo experimental tiveram alívio da dispneia entre os dias 0 e 2 do tratamento.

Tabela 3. Valor absoluto e taxa de indivíduos sintomáticos.

VARIÁVEIS	SINTOMAS DIA 0		DIA 0-2		DIA 2-4		DIA 4-6	
	H2O2	Controle	H2O2	Controle	H2O2	Controle	H2O2	Controle
TOSSE	13	13	4 (30,8)	7 (53,8)	6 (46,1)	5 (38,5)	1 (7,7)	3 (15,4)
DISPNÉIA	8	10	6 (75,0)	3 (30,0)	2 (25,0)	7 (70)	2 (25,0)	1 (10,0)
DOR DE GARGANTA	5	3	5 (100)	3 (100)	-	-	-	-

*Os valores são apresentados como número (%)

Os pacientes designados para o grupo H_2O_2 não apresentaram um tempo de melhora clínica diferente dos pacientes designados para o grupo controle na população com intenção de tratar (mediana, 4 dias vs. 4 dias; HR para melhora clínica, 1,06; IC 95%, 0,42 a 2,68; $p = 0,90$) (Figura 3).

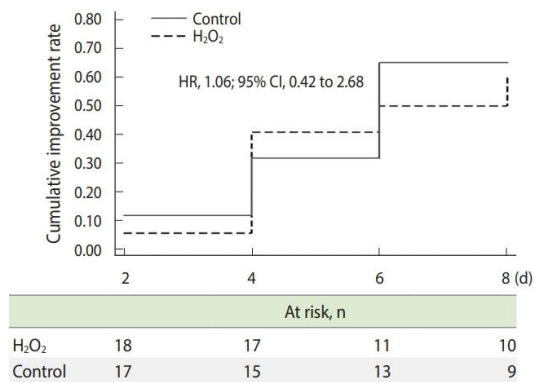


Figura 3. Tempo para melhora clínica em uma análise de intenção de tratar.

A Tabela 4 mostra a frequência de efeitos adversos relatados pelos pacientes nos dias 2, 4 e 6 do estudo. Poucos pacientes relataram efeitos adversos associados ao uso das soluções durante o tratamento. Os efeitos mais comuns foram ardor na garganta no dia 2 (22,2%), ardor nasal no dia 2 (16,7%) e sensação de língua grossa no dia 4 (18,7%).

Tabela 4. Frequência de efeitos adversos em cada dia: valor e taxa

VARIÁVEIS	DIA 2		DIA 4		DIA 6	
	H ₂ O ₂	Controle	H ₂ O ₂	Controle	H ₂ O ₂	Controle
QUEIMAÇÃO OU ARDÊNCIA DA BOCA	1 (5,6)	-	-	1 (5,9)	-	-
QUEIMAÇÃO OU ARDÊNCIA DA GARGANTA	4 (22,2)	1 (6,2)	-	2 (11,8)	1 (6,7)	-
SABOR DESAGRADÁVEL DOS ALIMENTOS APÓS O USO	-	-	-	-	-	-
SENSAÇÃO DE LÍNGUA GROSSA	-	-	3 (18,7)	-	1 (6,7)	-
MUDANÇA PERCEPTÍVEL NA MUCOSA	-	-	-	-	-	-
QUEIMAÇÃO OU ARDÊNCIA NO NARIZ	3 (16,7)	1 (6,2)	2 (12,5)	1 (6,2)	1 (6,7)	-

*Os valores são apresentados como número (%)

6. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou 35 pacientes sintomáticos internados com COVID-19, com o objetivo de verificar a eficácia de um gargarejo e spray nasal à base de H_2O_2 para alívio dos sintomas e tempo de hospitalização de pacientes com COVID-19. A homogeneidade entre os grupos na maioria das características reflete a eficácia da randomização. Originalmente, 20 pacientes foram incluídos em cada grupo, mas 18 pacientes foram finalmente analisados no grupo experimental e 17 pacientes foram analisados no grupo controle, devido a exclusões após a alocação. Uma distribuição ligeiramente desigual pode ser considerada uma limitação deste estudo. Apesar da amostra pequena, o presente estudo foi capaz de indicar muitos pontos a serem construídos que podem servir de base para novos experimentos relacionados a esse tema.

As duas hipóteses testadas no presente estudo foram rejeitadas, a associação do gargarejo e do spray nasal com peróxido de hidrogênio não reduziu os sintomas de febre, tosse, perda do olfato, perda do paladar, dificuldade para respirar, dor de garganta e dor no corpo. As soluções não reduziram o tempo de internação, que foi de $3,86 \pm 1,60$ dias para o grupo experimental e $4,15 \pm 1,77$ dias para o grupo controle ($p = 0,65$) após o início do uso da solução, rejeitando a hipótese de que a associação do gargarejo e spray nasal com peróxido de hidrogênio reduz o tempo de internação.

A pesquisa foi realizada durante julho e agosto de 2020, houve 5.208 novos casos confirmados e 87 óbitos por COVID-19 em Passo Fundo neste período. No Brasil o número de mortos diários durante o período da pesquisa, variou entre 494 e 1.421 mortes diárias pela

COVID-19. Foi exatamente durante a primeira onda, quando ainda não se vislumbrava haver vacina pronta para uso pelos próximos meses. A vacinação só teve início no Reino Unido dia 08/12/2020. No Brasil, a primeira vacina foi aplicada apenas dia 17/01/2021. O experimento ocorreu em meio a uma crise de insegurança política e sanitária, onde frequentemente era adotado *lockdown*, para que apenas os trabalhos considerados essenciais pudessem continuar funcionando. Existia muita incerteza, principalmente por não ter um tratamento consolidado para os casos mais graves, e as taxas de mortalidade nas UTI's estavam próximas de 30% (GRASSELLI *et al.*, 2020). Pela falta de EPI's havia grandes restrições para entrar no hospital, o que acabou dificultando o aumento do número de participantes da pesquisa.

Os resultados dos testes de RT-PCR para SARS-CoV-2 realizados pelo sistema público de saúde brasileiro demorava demasiadamente na época em que a pesquisa foi realizada. Como foi estabelecido que apenas pacientes com resultado positivo recente seriam incluídos na pesquisa, a média entre o início dos sintomas e o início do uso das soluções foi de $10,72 \pm 2,68$ dias. Isso foi um problema, pois alguns sintomas, como febre, muito frequente na maioria dos artigos relacionados aos sintomas da COVID-19 (DOCHERTY *et al.*, 2020; GRANT *et al.*, 2020; GRASSELLI *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020), não estavam mais presentes na amostra. Uma carga viral mais alta ocorre logo no início dos sintomas e uma carga viral alta está diretamente relacionada aos agravos da doença (HERRERA *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2020). O tempo entre o início dos sintomas e o início da utilização das soluções constitui uma limitação do presente estudo.

As principais comorbidades presentes neste estudo foram hipertensão (48,6%) e diabetes (28,6%). Os dados observados são semelhantes aos de outros experimentos onde as comorbidades mais prevalentes também foram hipertensão e diabetes (GARG *et al.*, 2020; GRASSELLI *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020). Essas comorbidades estão associadas à gravidade da COVID-19 e podem afetar significativamente o prognóstico da doença (YANG *et al.*, 2020).

Em relação à transmissão, 9 (25,5%) pacientes avaliados neste estudo tinham pelo menos 1 pessoa morando na mesma casa que já havia testado positivo para SARS-CoV-2.

Ensaio clínico já mostram que as vacinas têm alta eficácia e segurança, o objetivo do estudo de Arregocés-Castillo *et al.*, (2022) foi avaliar a eficácia das vacinas contra COVID-19 em condições do mundo real em adultos com 60 anos ou mais na Colômbia, através de um estudo de coorte retrospectivo, de base populacional e pareado com 2.828.294 participantes. Todas as vacinas analisadas neste estudo foram eficazes na prevenção de hospitalização e morte por COVID-19 em idosos totalmente vacinados, o que é um resultado promissor. Os esforços devem ser direcionados para aumentar a cobertura entre os idosos, pois a eficácia das vacinas diminui com o aumento da idade, isso justifica priorizar os idosos para fazer as doses de reforço.

Com a evolução contínua do genoma viral, houveram muitas variantes preocupantes: Alpha, Beta, Gamma (variante brasileira p.1), Delta e Omicron. A Delta é uma das variantes mais preocupantes, foi relatada pela primeira vez na Índia no final de 2020. Possui suas mutações especiais nas proteínas spike, que podem ser as responsáveis

por sua alta capacidade de transmissão e aumento da virulência. Quando comparado com o vírus original, o Delta tem as seguintes características: (1) alta carga viral. A carga viral do Delta é 1.260 vezes maior do que a cepa pandêmica inicial; (2) grande concentração de vírus exalado. Isso torna as pessoas mais propensas a serem expostas ao vírus; (3) doença altamente contagiosa; (4) sintomas imperceptíveis. Os dois últimos aspectos mencionados dificultam a prevenção (ZHAN; YIN; YIN, 2022).

A nova variante Omicron que surgiu na África do Sul em novembro de 2021 foi declarada como uma variante de preocupação pela OMS. Descobriu-se que esta variante carrega mutações múltiplas que não foram observadas em nenhuma das outras variantes detectadas até então. A maioria dessas mutações está presente na proteína spike, contribuindo para sua capacidade de escapar dos anticorpos e vacinas atualmente disponíveis, além de aumentar as chances de reinfeção, por isso a importância da dose de reforço. A omicron é dez vezes mais infecciosa em comparação com outras cepas de SARS-CoV-2 (CHOUDHARY *et al.*, 2022).

O sintoma mais frequente apresentado pelos pacientes no dia 0 foi tosse (74,3%), seguido de perda do paladar (54,3%), dispneia (51,4%), hiposmia (48,6%), dor de garganta (22,9%) e dor no corpo (22,9%). Em outros estudos (GRANT *et al.*, 2020; GRASSELLI *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020), o sintoma mais prevalente foi a febre. Com exceção da febre, a prevalência de outros sintomas foi semelhante ao encontrado na literatura. No presente estudo, todos os pacientes tiveram algum alívio dos sintomas durante os 8 dias, principalmente da tosse, para ambos os grupos. Em geral, não houve

diferença no alívio dos sintomas entre os 2 grupos do estudo. A perda do paladar foi a única manifestação oral avaliada pelo presente estudo e esteve presente em 54,3% da amostra no dia 0. Outros estudos relataram manifestações orais relacionadas ao COVID-19 (FAVIA *et al.*, 2021), como lesões ulcerativas na língua, palato, lábio e bochecha. A língua COVID é uma doença inflamatória que geralmente aparece na parte superior e nas laterais da língua. Algumas evidências sugerem que está associada a altos níveis da citocina inflamatória interleucina-6, que é regulada positivamente na doença grave de COVID-19 (AMORIM DOS SANTOS *et al.*, 2020; HATHWAY, 2021).

A carga viral oral pode estar associada à gravidade da COVID-19 (HERRERA *et al.*, 2020); assim, os antissépticos que têm a capacidade de danificar ou destruir a camada lipídica do vírus, como o H_2O_2 , têm o potencial de reduzir a carga viral dos indivíduos infectados, diminuindo assim a gravidade dos sintomas (HERRERA *et al.*, 2020; O'DONNELL *et al.*, 2020). Considerando isso, e a possível relação entre a carga viral e os sintomas de febre, tosse, dispneia e dor de garganta, avaliou-se o alívio desses sintomas ao longo dos dias 0-2 e 2-4. Como não havia tamanho amostral relevante para febre, ela foi excluída desta análise. A dispneia diminuiu em 75,0% dos pacientes do grupo experimental entre os dias 0 e 2; esse alívio ocorreu para 30,0% do grupo placebo no mesmo período. No entanto, esse possível efeito deve ser demonstrado com um tamanho amostral maior, pois não foi estatisticamente significativo. Foi publicado um estudo que encontrou uma associação entre o uso de bochechos H_2O_2 e a redução da carga viral na saliva de pacientes com COVID-19, o enxaguatório bucal com H_2O_2 resultou em uma redução significativa até 30 minutos após o enxágue, apesar desse

efeito transitório, esses resultados incentivam mais estudos e sugerem que alguns enxaguatórios bucais podem ser considerados como estratégias de mitigação de risco para pacientes infectados com SARS-CoV-2.(EDUARDO *et al.*, 2021).

A padronização de protocolos na clínica odontológica é necessária para melhorar a qualidade do atendimento aos pacientes que procuram tratamento. O uso de um enxaguante bucal é essencial para reduzir a transmissão de pessoa a pessoa. Como esse vírus é vulnerável à oxidação, inicialmente recomendou-se bochechos pré-procedimento contendo oxidantes, como peróxido de hidrogênio a 1% ou iodopovidona a 0,2% para reduzir a carga viral salivar. O bochecho com solução de iodopovidona em concentração de 1% examinado nesta revisão sistemática mostraram uma redução viral de $\geq 99,99\%$ com 15 s de exposição ao SARS-CoV e MERS-CoV. Mesmo as diretrizes para atendimento odontológico recomendando o uso de peróxido de hidrogênio, não foram encontradas evidências científicas suficientes para apoiar essa recomendação (CAVALCANTE-LEÃO *et al.*, 2021). Os resultados da revisão de literatura de Chen e Chang (2021) demonstraram que apesar de alguns trabalhos *in vitro* trazerem ótimos resultados para o H_2O_2 , alguns estudos clínicos não observaram uma significativa redução na carga viral na saliva dos pacientes após 30 minutos do bochecho com H_2O_2 1%. Já outro estudo, incluindo na mesma revisão, mostrou que bochechos de 60 s com H_2O_2 a 1,5%, apresentaram uma redução significativa da carga viral salivar por até 30 minutos. Embora as evidências disponíveis sejam limitadas e necessitem novas pesquisas para apresentar uma maior segurança, uma exposição de

30 s a 0,5–1% de PVP-I ou 0,04–0,075% de CPC parece reduzir a carga viral orofaríngea de SARS-CoV-2 (CHEN; CHANG, 2021).

Em algumas situações, H₂O₂ em concentrações abaixo de 3% foi usado diariamente por até 6 anos, causando efeitos irritantes ocasionais e transitórios apenas em um pequeno número de indivíduos (MARSHALL; CANCRO; FISCHMAN, 1995). No presente estudo, que utilizou concentrações de 0,5% (spray nasal) e 1,0% (gargarejo), poucos pacientes relataram efeitos adversos após o uso das soluções. Os efeitos mais comuns foram sensação de queimação na garganta e no nariz, demonstrando sua segurança para uso em baixas concentrações por 7 dias. Alguns efeitos, como queimação nasal, diminuíram com o tempo. Assim, o uso prolongado de H₂O₂ por um período mais longo do que no presente estudo ainda merece mais pesquisas.

7. CONCLUSÕES

Não há evidências suficientes para demonstrar que o H_2O_2 é eficaz na redução dos sintomas e seus agravos, ou no tempo de internação em pacientes hospitalizados com COVID-19

REFERÊNCIAS

AGARWAL, Shreya; GUPTA, Nimish. COVID-19: Operational Measures from a Surgeon's Perspective. **Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, [s. l.], 2020.

AKRAM, Muhammad Zeeshan. Inanimate surfaces as potential source of 2019-nCoV spread and their disinfection with biocidal agents. **Virusdisease**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 94–96, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656305>.

AL-ABBASI, Ahmed M; SAEED, Zahra K. Hydrogen Peroxide 3%: Is it Beneficial in Tonsillectomy?. **Sultan Qaboos University medical journal**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 201–204, 2008. Disponível em: <https://europepmc.org/articles/PMC3074821>.

AMORIM DOS SANTOS, Juliana *et al.* Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 97, p. 326–328, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526392/>. Acesso em: 27 mar. 2022.

ARONS, Melissa M *et al.* Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 382, n. 22, p. 2081–2090, 2020.

ARREGOCÉS-CASTILLO, Leonardo *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines in older adults in Colombia: a retrospective, population-based study of the ESPERANZA cohort. **The Lancet. Healthy longevity**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35340743/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

BIDRA, Avinash S *et al.* Comparison of In Vitro Inactivation of SARS

CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinses. **Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists**, [s. l.], 2020.

BOYD, R. L. Effects on gingivitis of daily rinsing with 1.5% H2O2. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], 1989.

BYON, Chang Hyun; HEATH, Jack M; CHEN, Yabing. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: A focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells. **Redox biology**, [s. l.], v. 9, p. 244–253, 2016.

CARUSO, Arturo Armone *et al.* **May hydrogen peroxide reduce the hospitalization rate and complications of SARS-CoV-2 infection?**. [S. l.: s. n.], 2020.

CAVALCANTE-LEÃO, Bianca L. *et al.* Is there scientific evidence of the mouthwashes effectiveness in reducing viral load in Covid-19? A systematic review. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. e179, 2021. Disponível em: /pmc/articles/PMC7864359/. Acesso em: 29 mar. 2022.

CHAN, Jasper Fuk-Woo *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 395, n. 10223, p. 514–523, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986261>.

CHAUDHARY, Prem Prashant *et al.* 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)**, [s. l.], v. 152, n. 11, p. 903, 2021. Disponível em: /pmc/articles/PMC8193024/. Acesso em: 29 mar. 2022.

CHEN, Ming Hsu; CHANG, Po Chun. **The effectiveness of mouthwash against SARS-CoV-2 infection: A review of scientific and clinical evidence**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2021.

CHENG, V. C.C. *et al.* **Disinfection of N95 respirators by ionized**

hydrogen peroxide during pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2. [S. l.: s. n.], 2020.

CHOUDHARY, Gajendra *et al.* Update on omicron variant: What we know so far. **Indian journal of pharmacology**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 41–45, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35343206/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

DEMARCO, Flávio Fernando; MEIRELES, Sônia Saeger; MASOTTI, Alexandre Severo. Over-the-counter whitening agents: A concise review. **Brazilian Oral Research**, [s. l.], 2009.

DEMBINSKI, Jennifer L. *et al.* Hydrogen peroxide inactivation of influenza virus preserves antigenic structure and immunogenicity. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], v. 207, p. 232–237, 2014.

DICKSON, Kurt F.; CARAVATI, E. Martin. Hydrogen peroxide exposure 325 exposures reported to a regional poison control center. **Clinical Toxicology**, [s. l.], 1994.

DOCHERTY, Annemarie B *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 369, p. m1985, 2020.

EDUARDO, Fernanda de Paula *et al.* Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. **Heliyon**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. e07346, 2021.

ERNSTGÅRD, Lena; SJÖGREN, Bengt; JOHANSON, Gunnar. Acute effects of exposure to vapors of hydrogen peroxide in humans. **Toxicology Letters**, [s. l.], 2012.

FAVIA, Gianfranco *et al.* Covid-19 Symptomatic Patients with Oral Lesions: Clinical and Histopathological Study on 123 Cases of the University Hospital Policlinic of Bari with a Purpose of a New Classification. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 1–10, 2021. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7918830/](https://pmc/articles/PMC7918830/). Acesso em: 27 mar. 2022.

GARCIA-SANCHEZ, Alvaro *et al.* Efficacy of Pre-Procedural Mouthwashes against SARS-CoV-2: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 1692, 2022. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8955331/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3555331/). Acesso em: 29 mar. 2022.

GARG, Shikha *et al.* Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 69, n. 15, p. 458–464, 2020.

GRANT, Michael C *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**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. e0234765–e0234765, 2020.

GRASSELLI, Giacomo *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 16, p. 1574–1581, 2020.

GROSSMAN, Julie *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**, [s. l.], v. 231, n. 2, p. 275–280, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353399>.

GUAN, Wei-Jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.

HAN, Yu; YANG, Hailan. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. **Journal of medical virology**, [s. l.], v. 92, n. 6, p. 639–644, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141619>.

HATHWAY, R. W. COVID tongue. **British dental journal**, [s. l.], v. 230, n. 3, p. 114, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574506/>. Acesso em: 27 mar. 2022.

HERRERA, David *et al.* Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic?. **Clinical oral investigations**, [s. l.], v. 24, n. 8, p. 2925–2930, 2020.

HUA, Jing *et al.* Epidemiological features and medical care-seeking process of patients with COVID-19 in Wuhan, China. **ERJ Open Research**, [s. l.], 2020.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620301835>.

JOTZ, Geraldo Pereira *et al.* The COVID-19 Pandemic and Planetary Health. A Critical Review of Epidemiology, Prevention, Clinical Characteristics and Treatments for Oral, Head and Neck Health Professionals. Do We Have a Roadmap?. **International archives of otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. e351–e358, 2020.

KAMPF, G *et al.* COVID-19-associated shortage of alcohol-based hand rubs, face masks, medical gloves, and gowns: proposal for a risk-adapted approach to ensure patient and healthcare worker safety. **The Journal of hospital infection**, [s. l.], v. 105, n. 3, p. 424–427, 2020.

KAMPF, G. *et al.* **Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents**. [S. l.: s. n.], 2020.

LAUER, Stephen A *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Annals of internal medicine**, [s. l.], v. 172, n. 9, p. 577–582, 2020.

LI, Ruiyun *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], 2020.

LINLEY, Ezra *et al.* Use of hydrogen peroxide as a biocide: new consideration of its mechanisms of biocidal action. **J Antimicrob Chemother**, [s. l.], v. 67, p. 1589 –1596, 2012. Disponível em:

<https://academic.oup.com/jac/article/67/7/1589/733761>. Acesso em: 29 mar. 2022.

LIU, Wei *et al.* Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. **Chinese medical journal**, [s. l.], v. 133, n. 9, p. 1032–1038, 2020.

LIU, Yang *et al.* Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. **The Lancet. Infectious diseases**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 656–657, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199493>.

LU, Cheng wei; LIU, Xiu fen; JIA, Zhi fang. **2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored**. [S. l.: s. n.], 2020.

MARSHALL, M V; CANCRO, L P; FISCHMAN, S L. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. **Journal of periodontology**, United States, v. 66, n. 9, p. 786–796, 1995.

MARUNIAK, J. *et al.* The effect of 3 mouthrinses on plaque and gingivitis development. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 19–23, 1992.

MEZARINA MENDOZA, Jhon Paul Iakov *et al.* Antiviral effect of mouthwashes against SARS-COV-2: A systematic review. **The Saudi Dental Journal**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 167–193, 2022.

NOBAHAR, Monir *et al.* Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 444–450, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27471125/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

O'DONNELL, Valerie B *et al.* Potential Role of Oral Rinses Targeting the Viral Lipid Envelope in SARS-CoV-2 Infection. **Function**, [s. l.], v. 1, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/function/zqaa002>.

OMIDBAKHS, Navid; SATTAR, Syed 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**, [s. l.], 2006.

PENG, Xian *et al.* **Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice**. [S. l.: s. n.], 2020.

RAMESH, Asha *et al.* Efficacy of adjunctive usage of hydrogen peroxide with chlorhexidine as preprocedural mouthrinse on dental aerosol. **National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], 2015.

RICHARDSON, Safiya *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 2020.

SARAVANAMUTTU, R. Hydrogen peroxide mouthwash. **British Dental Journal**, [s. l.], v. 228, n. 10, p. 734, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1643-2>.

SHARMA, Kriti *et al.* Efficacy of chlorhexidine, hydrogen peroxide and tulsi extract mouthwash in reducing halitosis using spectrophotometric analysis: A randomized controlled trial. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, [s. l.], 2019.

SOUZA, Alessandra Figueiredo *et al.* Safety protocols for dental care during the COVID-19 pandemic: the experience of a Brazilian hospital service. **Brazilian Oral Research**, [s. l.], v. 35, p. 1–13, 2021. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/bor/a/TZjPqfDm4pKS9TmWW7C3z7j>. Acesso em: 29 mar. 2022.

TESTORI, Tiziano *et al.* **COVID-19 and Oral Surgery: A narrative review of preoperative mouth rinses**. [S. l.]: University of Zagreb, 2020.

TO, Kelvin Kai Wang *et al.* Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], 2020.

TOMBES, Mary Beth; GALLUCCI, Betty. The effects of hydrogen peroxide rinses on the normal oral mucosa. **Nursing Research**, [s. l.], 1993.

TREJO, Arturo Cervantes *et al.* 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 : eCAM**, [s. l.], v. 2021, p. 12, 2021. Disponível em: /pmc/articles/PMC8289588/. Acesso em: 29 mar. 2022.

URBAN, Michael Vincent; RATH, Thomas; RADTKE, Christine. Hydrogen peroxide (H 2 O 2): a review of its use in surgery. **Wiener medizinische Wochenschrift (1946)**, [s. l.], v. 169, n. 9–10, p. 222–225, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147868/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

WALSH, Laurence J. Safety issues relating to the use of hydrogen peroxide in dentistry. **Australian Dental Journal**, [s. l.], 2000.

WIERSINGA, W Joost *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, United States, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WÖLFEL, Roman *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, England, v. 581, n. 7809, p. 465–469, 2020.

WOLFF, Larry F. *et al.* Salt and Peroxide Compared with Conventional Oral Hygiene: II. Microbial Results. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 58, n. 5, p. 301–307, 1987.

XU, Chuan *et al.* Differential Effects of Antiseptic Mouth Rinses on SARS-CoV-2 Infectivity In Vitro. **Pathogens**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1–14, 2021. Disponível em: /pmc/articles/PMC8001756/. Acesso em: 29 mar. 2022.

XU, Ruoshi *et al.* **Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV**. [S. l.: s. n.], 2020.

YANG, Jing *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients

infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 94, p. 91, 2020. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7194638/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449329/). Acesso em: 27 mar. 2022.

YOON, Jin Gu *et al.* Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. **Journal of Korean medical science**, [s. l.], v. 35, n. 20, p. e195–e195, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449329.

YU, Ping *et al.* A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 221, n. 11, p. 1757–1761, 2020.

ZANELLI, Magda; RAGAZZI, Moira; DE MARCO, Loredana. **Chemical gastritis and colitis related to hydrogen peroxide mouthwash**. [S. l.: s. n.], 2017.

ZHAN, Yan; YIN, Hui; YIN, Ji-Ye. B.1.617.2 (Delta) Variant of SARS-CoV-2: features, transmission and potential strategies. **International journal of biological sciences**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 1844–1851, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35342345/>. Acesso em: 29 mar. 2022.

ZHENG, Shufa *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 369, p. m1443–m1443, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317267.

ZOU, Lirong *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 382, n. 12, p. 1177–1179, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074444.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “Eficácia 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 2 dias durante 8 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 considere 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 2 – Formulário 1

Nro: _____

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

Nome:

Data de nascimento: __/__/____

Endereço:

Tipo de teste realizado que deu positivo:

TIPO SANGÜÍNEO:

Telefone:

Sexo: () 0-Feminino () 1-Masculino

Profissão:

() 0- PCR () 1- Amostra de sangue

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

Qual a sua 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 +

Familiar 1: _____ Telefone:

Familiar 2: _____ 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 da internação:

Tipo de leito: () 0- SUS

() 1- Particular

Posto (número):

Data de início da utilização das soluções do estudo:

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

Se sim, quais:

() 0- Cardíacas () 1- Respiratórias () 2- DM () 3- Imunodeprimido () 4- HAS

Outra(s):

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 () 3- entre 10 e 12 dias atrás
 () 1- entre 4 e 6 dias atrás () 4- fazem 13 ou mais dias
 () 2- entre 7 e 9 dias atrás () 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 evoluiu para a UTI? () 0- Sim () 1- Não

Caso sim, quantos dias após o início do tratamento?

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

Paciente teve alta: () 0- Sim () 1- Não

DATA DA ALTA: __/__/__

Caso sim, quantos dias após o início do tratamento?

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

Seguiu usando o produto por quantos dias em casa?

- () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7

Paciente foi a óbito: () 0- Sim () 1- Não

Data do óbito: __/__/__

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	4	6	8		
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						

APENDICE 3 – Parecer consubstanciado da 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, pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2, bem como seus familiares. Os indivíduos serão utilizados para a verificação da

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.071.153

efetividade do peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal na redução de complicações pulmonares, tempo e/ou necessidade de hospitalização. Os participantes serão randomizados em dois grupos: experimental: gargarejo com Peróxido de Hidrogênio 2% e aplicação de spray nasal contendo Peróxido de Hidrogênio a 0,5%; e controle (placebo): gargarejo e aplicação de spray nasal com substância placebo. Após 15 dias do início da pesquisa, cada indivíduo deverá gerar um formulário para avaliação dos desfechos do estudo.

HIPÓTESE

1. A associação do gargarejo e spray nasal reduz o tempo de internação do paciente e o agravamento dos sintomas respiratórios.
2. A associação do gargarejo e spray nasal reduz o índice de sintomas respiratórios de Covid-19 em familiares, e a busca de familiares de internados pelo serviço médico.
3. A associação do gargarejo e spray nasal reduz o agravamento dos sintomas respiratórios e a nova busca pelos serviços por pacientes que testaram positivo e foram liberados para permanecerem em quarentena.
4. A associação do gargarejo e spray nasal reduz o índice de sintomas respiratórios de Covid-19 e a busca de serviço médico em familiares de pacientes que testaram positivo e foram liberados para permanecerem em quarentena.

METODOLOGIA

Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego, ocorrerá em Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. Terá participação de pesquisadores da Universidade de Passo Fundo, Hospital São Vicente de Paula e Hospital das Clínicas. Serão incluídos pacientes internados com Covid-19, pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 e seus familiares. Será verificada a efetividade do peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal na redução de complicações pulmonares, tempo e/ou necessidade de hospitalização. O estudo seguirá os critérios do Consort. Serão utilizados 4 grupos (N=240): GRUPO 1: Pacientes internados que testaram positivos para SARS-CoV-2 (n=40); GRUPO 2: Familiares de pacientes internados que testaram positivo para SARS-CoV-2. Os familiares que residem na mesma casa do indivíduo internado serão incluídos no estudo, independente se apresentam sintomas ou não. Os indivíduos do grupo 2 não serão necessariamente testados. Estima-se que, a cada indivíduo internado, existam mais 2 vivendo na mesma casa (n=80). GRUPO 3: Pacientes que buscaram atendimento, testaram positivo para SARS-CoV-2 e foram liberados para tratamento domiciliar (n=40). GRUPO 4: Familiares de pacientes que

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conepe@saude.gov.br

testaram positivo mas foram liberados. Os familiares que residem na mesma casa do indivíduo liberado serão incluídos no estudo, independente se apresentam sintomas ou não (n=80). Após a elegibilidade dos pacientes, o estudo será explicado aos pacientes ou seus responsáveis e entregue o termo de consentimento livre esclarecido (grupos 1 e 3). Aos familiares que estiverem presentes no momento da consulta do paciente índice (grupos 2 e 4), também serão fornecidos os TCLEs. Aos que não estiverem presentes, os termos serão enviados por meio digital. Tanto o grupo dos pacientes internados (grupo 1), como o grupo dos pacientes que estiverem realizando tratamento domiciliar (grupo 3), serão randomizados em 2 subgrupos: EXPERIMENTAL: Gargarejo por 30 segundos, 3 vezes ao dia, por 14 dias, da solução de Peróxido de Hidrogênio 2% associado a essência de menta. Aplicação de uma dose em cada narina, 2 vezes ao dia, por 14 dias, de spray nasal contendo Peróxido de Hidrogênio a 0,5%. CONTROLE (PLACEBO): Gargarejo por 30 segundos, 3 vezes ao dia, por 14 dias, da solução placebo contendo essência de menta, semelhante ao grupo experimental. Aplicação de uma dose em cada narina, 2 vezes ao dia, por 14 dias, de spray nasal contendo água destilada. RANDOMIZAÇÃO e CEGAMENTO: Os pacientes (Grupo 1 e 3) serão sorteados para pertencerem a um dos grupos. Cada grupo terá letras específicas para sua representação. Será gerada uma lista de randomização que será transferida para envelopes individuais, lacrados pardos, contendo dentro deles a letra referente ao grupo. Após testar positivo para SARS-CoV-2, cada participante receberá um envelope. O grupo eleito para o paciente será o mesmo eleito para os familiares (Grupo 2 e 4). Participantes e pesquisadores responsáveis por distribuir a solução serão cegados. CONTROLE DOS PACIENTES: Após a randomização dos grupos 1 e 3, será perguntado para cada paciente quantas pessoas residem na mesma casa. As informações serão anotadas em prontuário específico. Será entregue 1 kit com a solução para gargarejo e spray nasal para cada familiar. Caso o paciente índice, após testar positivo, retornar para tratamento domiciliar, levará seu kit e o de seus familiares. Em caso de internação, um dos familiares será instruído a retirar o kit no hospital. Os indivíduos do grupo 1 serão monitorados diariamente por um técnico responsável, que preencherá o formulário. Os indivíduos do grupo 2, 3 e 4 serão contatados a cada 3 dias por 15 dias, que preencherão o formulário 2 para avaliação dos desfechos. Esse contato será por telefone ou mensagens instantâneas. DESFECHOS: Após 15 dias do início da pesquisa, cada indivíduo do grupo 1 deverá gerar o formulário 1 preenchido completamente e cada indivíduo dos grupos 2, 3 e 4 deverão gerar o formulário 2 preenchido.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conepeg@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.071.153

Para os casos Índices (GRUPOS 1 E 3):

- Testar positivo para SARS-CoV-2;
- Estar hospitalizados ou em tratamento domiciliar, fora dos leitos da UTI;
- Possui 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;
- Apresentar idade superior a 18 anos;
- Aceitar participar do estudo;
- Assinar o TCLE.

Para os familiares dos casos Índices (GRUPOS 2 E 4):

- 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;
- Possui 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;
- Apresentar idade superior a 18 anos;
- Aceitar participar do estudo;
- Assinar o TCLE.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não informado.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

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.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

1. Avaliar a efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (2%) e spray nasal (0,5%) em pacientes internados com Covid-19 na redução do tempo de internação e

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.071.153

agravamento dos sintomas respiratórios.

2. Avaliar a efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (2%) e spray nasal (0,5%) em familiares de pacientes internados com Covid-19 na redução do desencadeamento de sintomas respiratórios da busca de serviço hospitalar.

3. Avaliar a efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (2%) e spray nasal (0,5%) em pacientes que buscaram atendimento médico com suspeita de Covid-19, testaram positivo e foram liberados para permanecerem em quarentena, na redução do agravamento dos sintomas respiratórios e nova busca pelo serviço hospitalar.

4. Avaliar a efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo (2%) e spray nasal (0,5%) em familiares de pacientes que testaram positivo para o novo coronavírus mas foram liberados pelo serviço, na redução do desencadeamento de sintomas respiratórios da busca de serviço hospitalar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Apesar de ser muito raro a ocorrência, o paciente poderá sentir um leve desconforto na mucosa oral ou nasal. Os produtos utilizados não trazem riscos para a saúde, podendo, no máximo, não interferir no quadro do indivíduo.

BENEFÍCIOS

Apesar de ser muito raro a ocorrência, o paciente poderá sentir um leve desconforto na mucosa oral ou nasal. Os produtos utilizados não trazem riscos para a saúde, podendo, no máximo, não interferir no quadro do indivíduo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego, ocorrerá em Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

Serão incluídos pacientes internados com Covid-19, pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 e seus familiares. Será verificada a efetividade do peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal na redução de complicações pulmonares, tempo e/ou necessidade de hospitalização. Serão utilizados 4 grupos (N=240):

GRUPO 1: Pacientes internados que testaram positivos para SARS-CoV-2 (n=40);

GRUPO 2: Familiares de pacientes internados que testaram positivo para SARS-CoV-2. Os familiares que residem na mesma casa do indivíduo internado serão incluídos no estudo,

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040

UF: DF **Município:** BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.071.153

independente se apresentam sintomas ou não. Os indivíduos do grupo 2 não serão necessariamente testados. Estima-se que, a cada indivíduo internado, existam mais 2 vivendo na mesma casa (n=80).
GRUPO 3: Pacientes que buscaram atendimento, testaram positivo para SARS-CoV-2 e foram liberados para tratamento domiciliar (n=40).

GRUPO 4: Familiares de pacientes que testaram positivo mas foram liberados. Os familiares que residem na mesma casa do indivíduo liberado serão incluídos no estudo, independente se apresentam sintomas ou não (n=80). Após a elegibilidade dos pacientes, o estudo será explicado aos pacientes ou seus responsáveis e entregue o termo de consentimento livre esclarecido (grupos 1 e 3). Aos familiares que estiverem presentes no momento da consulta do paciente índice (grupos 2 e 4), também serão fornecidos os TCLEs. Aos que não estiverem presentes, os termos serão enviados por meio digital. Tanto o grupo dos pacientes internados (grupo 1), como o grupo dos pacientes que estiverem realizando tratamento domiciliar (grupo 3), serão randomizados em 2 subgrupos:

EXPERIMENTAL: Gargarejo por 30 segundos, 3 vezes ao dia, por 14 dias, da solução de Peróxido de Hidrogênio 2% associado a essência de menta. Aplicação de uma dose em cada narina, 2 vezes ao dia, por 14 dias, de spray nasal contendo Peróxido de Hidrogênio a 0,5%..

CONTROLE (PLACEBO): Gargarejo por 30 segundos, 3 vezes ao dia, por 14 dias, da solução placebo contendo essência de menta, semelhante ao grupo experimental

Tamanho da amostra: 240

Data prevista de início do estudo: maio de 2020

Data prevista de término do estudo: setembro de 2020

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Recomendações:

Vide item Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de respostas ao parecer pendente nº 4.044.181 emitido pela Conep em 24/05/2020:

1. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, "TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO%20(1).pdf":

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conepl@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.071.153

1.1. O TCLE deve ser conciso e de fácil compreensão por um indivíduo LEIGO, não sendo desejável a utilização de construções gramaticais complexas. Diante do exposto, solicita-se que o TCLE seja revisado, utilizando-se linguagem CLARA E ACESSÍVEL. Salienta-se que é necessário substituir os termos técnicos por palavras de fácil entendimento ou adicionar breve explicação sobre o termo empregado no texto (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.23 e IV.1.b).

RESPOSTA: O TCLE foi revisado conforme solicitação, e uma linguagem mais clara e acessível foi utilizada. Em um dos documentos, os termos inseridos ou modificados estão destacados em vermelho.

ANÁLISE: Pendência Atendida.

1.2. No documento, lê-se: "Caso você tenha dúvidas sobre o comportamento dos pesquisadores ou sobre as mudanças ocorridas na pesquisa QUE NÃO CONSTAM no TCLE (...)" (destaque nosso). Não é adequado que ocorram procedimentos na pesquisa que não estão explicitados ao participante no termo de consentimento. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: A frase foi adequada, ficando apenas: "Caso você tenha dúvidas sobre o comportamento dos pesquisadores e caso se considere prejudicado (a) na sua dignidade e autonomia, você pode entrar em contato com os pesquisadores...".

ANÁLISE: Pendência Atendida.

1.3. Solicita-se que conste em ambas as vias do TCLE o endereço e contato telefônico emergencial dos responsáveis pela pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: Os itens foram acrescentados.

ANÁLISE: Pendência Atendida.

1.4. Solicita-se que seja expresso de modo claro e afirmativo no TCLE que, caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2).

RESPOSTA: O direito à assistência foi adicionado. A frase ficou: "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".

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040

UF: DF Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.071.153

ANÁLISE: Pendência Atendida.

1.5. Solicita-se inserir no TCLE a explicitação acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.h).

RESPOSTA: O direito à busca de indenização foi adicionado. A frase ficou: "Se ocorrerem danos decorrentes da pesquisa, você terá direito à busca de indenização".

ANÁLISE: Pendência Atendida.

1.6. Solicita-se que o campo de assinatura do pesquisador responsável não conste em página separada do documento.

RESPOSTA: O documento foi adequado em uma só página.

ANÁLISE: Pendência Atendida.

1.7. No TCLE devem constar informações detalhadas sobre a metodologia do estudo, especificamente no que se refere às intervenções, controles e monitoramentos.

RESPOSTA: As intervenções já estavam no texto. Informações acerca do monitoramento dos pacientes foram adicionadas.

ANÁLISE: Pendência Atendida.

2. Quanto ao item 7. Orçamento do Projeto, solicita-se esclarecer a informação: "A fabricação das soluções ocorrerá por meio de parcerias".

RESPOSTA: A fabricação das soluções se dará através de uma parceria entre Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Programa de Pós-Graduação em Bioexperimentação, todos da UPF. A matéria-prima necessária para a obtenção das soluções será bancada pelos próprios pesquisadores. Essa frase foi adequada no item 7 do projeto.

ANÁLISE: Pendência Atendida.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

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))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PD 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

Página 09 de 09

Open Access

Volume: 43, Article ID: e2021032, 8 pages
<https://doi.org/10.4178/epih.e2021032>

ORIGINAL ARTICLE



Effectiveness of hydrogen peroxide as auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients in Brazil: preliminary results of a randomized double-blind clinical trial

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

Graduate Program in Dentistry, Dental School, University of Passo Fundo, Passo Fundo, Brazil

OBJECTIVES: To evaluate the effectiveness of hydrogen peroxide (H_2O_2) in the form of mouthwash and nasal spray as an auxiliary treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19).

METHODS: Forty hospitalized patients who tested positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 using a reverse-transcription polymerase chain reaction test were evaluated. They were randomly divided into an experimental group ($n=20$; gargling with 1.0% H_2O_2 and nasal wash with 0.5% H_2O_2) or a control group ($n=20$). The solutions were used for 7 days and the patients were monitored every 2 days, for a total of 8 days. At check-ups, patients were asked about their symptoms and possible adverse effects of the solutions. The presence and severity (mild, moderate, or severe) of symptoms were recorded. Data were compared using the Student test and the Fisher exact test ($\alpha=0.05$).

RESULTS: There was no significant difference between the 2 groups in the length of hospital stay ($p=0.65$). The most frequent symptom on day 0 was coughing (72.0% in the experimental group and 76.5% in the control group), which abated over time. There was no significant difference between the groups in the evaluated symptoms. Most (75.0%) of the patients in the experimental group presented a reduction in dyspnea between days 0 and 2. Few patients reported adverse effects from the use of the solutions.

CONCLUSIONS: H_2O_2 as a mouthwash and nasal spray is safe to use. There is insufficient evidence to demonstrate that H_2O_2 is effective as an auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients.

KEY WORDS: Hydrogen peroxide, COVID-19, SARS-CoV-2, Mouthwashes, Nasal sprays

Correspondence: Pedro Henrique Corazza

Graduate Program in Dentistry, Dental School, University of Passo Fundo, Campus I, BR 285 km 171, Passo Fundo 99001-970, Brazil
 E-mail: pedrocorazza@upf.br

Received: Jan 20, 2021 / Accepted: May 1, 2021 / Published: May 1, 2021

This article is available from: <https://e-epih.org/>

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021, Korean Society of Epidemiology

INTRODUCTION

Since its emergence in Wuhan, China in December 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has become one of the biggest problems of the modern era. The reasons for its exponential growth include its high transmissibility between individuals, whether directly (coughing, sneezing, and inhaling saliva droplets), or indirectly (contact with contaminated surfaces) [1]. Moreover, the very high number of undocumented and asymptomatic cases (potentially reaching 79% of cases) also increases its transmission [2]. The median incubation period of the virus is es-

timated to be approximately 5 days (between 2 and 7 days), and 97.5% of the patients who develop symptoms will do so within 11.5 days of infection [3,4]. The median interval from symptom onset to hospitalization is 7 days (interquartile range, 3–9) [5]. According to a systematic review [6] that included 24,410 adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19), the most prevalent symptom was fever (78%), followed by coughing (57%) and fatigue (31%). Other less frequent symptoms were observed, such as hyposmia (25%), dyspnea (23%), myalgia (17%), chills (17%), wheezing (17%), headache (13%), sore throat (12%), arthralgia (11%), vertigo/dizziness (11%), mental confusion (11%), and diarrhea (10%). Among hospitalized patients, the most common symptoms were fever (up to 90% of patients), dry cough (60–86%), shortness of breath (53–80%), fatigue (38%), nausea/vomiting or diarrhea (15–39%) and myalgia (15–44%) [2,3,7–9]. The complications of COVID-19 include cardiac, brain, lung, liver, kidney, and coagulation system dysfunction. COVID-19 can also trigger cardiomyopathy, ventricular arrhythmias, and hemodynamic instability [10]. The most common comorbidities of hospitalized patients are hypertension (present in 48–57% of patients), diabetes (17–34%), cardiovascular disease (21–28%), chronic lung disease (4–10%), chronic kidney disease (3–13%), malignancy (6–8%) and chronic liver disease (< 5%) [5,8,11].

Starting on the first days of contact, the virus remains in patients' upper airway, being detected in the saliva of 91.7% of those infected [12]. The oropharynx and nasopharynx have high viral loads [13,14], and are the main site of replication and elimination of the virus during the course of the disease [15]. These regions are directly associated with the evolutionary process of COVID-19. Zou et al. [14] analyzed the viral load in the nose and throat of samples obtained from 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. [16], the oral viral load of SARS-CoV-2 was associated with the severity of COVID-19 and, therefore, a reduction of the oral viral load may be associated with a decrease in disease severity. Similarly, a decrease in the oral viral load would decrease the amount of virus expelled and reduce the risk of transmission. Thus, antiseptic mouthwashes could potentially be beneficial for infected patients, but clinical studies are needed to confirm this possibility.

Hydrogen peroxide (H_2O_2) in low concentrations has been used for several purposes. It has been proven to be effective in decontaminating surfaces [17,18], and has recently been used to decontaminate N95 respirators for reuse [19]. In dentistry and otorhinolaryngology, H_2O_2 has been used for tooth whitening and as an antiseptic and cleaning agent [20,21]; mucosal irritation is rare or absent, even after long periods of use [22,23]. The advantages of H_2O_2 include easy access, low cost, and a long history of use in dentistry. However, direct and prolonged contact (more than 30 minutes) with the mucosa can result in irritation [22,23], and high doses must be avoided, especially in patients with cardiovascular disorders [24]. H_2O_2 disrupts the lipid membranes of some viruses

through the action of oxygen free radicals. Studies report that coronavirus 229E and other enveloped viruses can be inactivated at concentrations of around 0.5% [17,18]. Caruso et al. [23] suggested using a mouthwash with H_2O_2 soon after the beginning of the first symptoms, or a positive diagnosis for SARS-CoV-2, for disinfection of the oral cavity, and nasal washing with spray twice a day.

Thus, the objective of the present study was to evaluate the effectiveness of H_2O_2 in the form of a mouthwash (1.0%) and nasal spray (0.5%) as an auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients. The hypothesis was that the treatment would be effective for reducing the symptoms related to the disease.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This study was a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled clinical trial to assess the effectiveness of gargling and nasal wash with H_2O_2 to reduce COVID-19 symptoms in adult hospitalized patients.

The study was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (No. RBR-6ox3sz) 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.

Patients

The eligible patients ($n = 40$) were admitted to the hospital with COVID-19 symptoms, and who were at least 18 years old and reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) positive for SARS-CoV-2. During the research period (July and August 2020), there were 5,208 confirmed cases of COVID-19 in Passo Fundo.

The eligibility criteria were: having tested positive for SARS-CoV-2 and having received the diagnosis less than 3 days before the intervention, being hospitalized outside the intensive care unit, having the physical capacity to gargle and apply the nasal spray on their own, having moderate or mild COVID-19 symptoms, and agreeing to participate in the study.

Randomization

Patients who met the eligibility criteria were randomly divided into experimental (gargling with 1.0% H_2O_2) and nasal wash with 0.5% H_2O_2 , both associated with a mint essence) or control (placebo with deionized water associated with a mint essence, administered in the same way as the experimental group). Twenty patients were included in each group, without any predictability of allocation. Each group had specific letters for their representation. A randomization list was generated through a randomization website (<https://www.random.org/>). The randomization list was transferred to individual, sealed, opaque, and non-transparent envelopes. The envelopes containing a letter were given to the research team, who did not know the meaning of each letter. The patient drew his or her group's envelope.

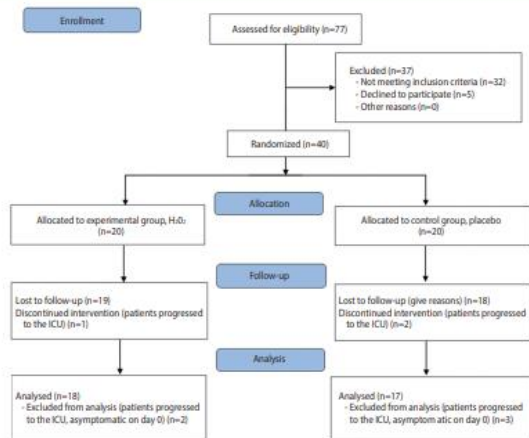


Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) flow diagram. H₂O₂, hydrogen peroxide; ICU, intensive care unit.

Blinding

The person responsible for manipulating the solution and a study researcher, who was not involved in the solution's distribution and assessment of outcomes, were aware of which letters corresponded to each group. Packages were prepared containing the appropriate treatments (H₂O₂ or placebo), all with the same appearance, differentiated only by the letter corresponding to the group. The participants, researchers responsible for the solution's distribution and data tabulation, and the statistician were blinded.

Researcher team training

The research team was trained before the intervention. An approach guide was created and provided to the 2 researchers who contacted the patients. Therefore, the initial questions, instructions for using the solutions, randomization, and approach on the other days were standardized. A communication channel via WhatsApp was created for contact between the researchers (HC and THJP) and the research coordinator (PHC).

Interventions

The 2 groups (n = 20) of the study were: (1) Experimental (1.0% H₂O₂ for gargling and 0.5% H₂O₂ for the nasal wash); Patients

gargled with a solution composed of 1.0% H₂O₂ and mint essence for 30 seconds, 3 times a day, for 7 days. One dose of the nasal spray was applied in each nostril, twice a day, for 7 days. The nasal solution was composed of 0.5% H₂O₂ and mint essence. (2) Control (placebo): The control group gargled and applied the nasal spray in the same way as described for the experimental group. The placebo solution was composed of distilled water and mint essence.

A 10-fold volumetric dilution of 3% H₂O₂ (pH = 3.40) was prepared for the experimental group. One liter of H₂O₂ was diluted in 2 L of deionized water and 20 mL of essence (liquid mint extract), obtaining a pH of 4.33 and a solution with 1.0% H₂O₂ for gargling. For the experimental nasal spray solution, 100 mL of the gargling solution was diluted in 100 mL of deionized water (pH = 4.55). For the placebo gargling, 20 mL of essence was added to every 3 L of deionized water. For the placebo nasal spray, 100 mL of the placebo for gargling was diluted in 100 mL of deionized water.

Data collection

On day 0 (first contact), the patient was invited to participate in the research, and the kit composed of the gargling solution and nasal spray was provided. On the same day, individual variables

Table 1. Demographic characteristics of patients at baseline, in absolute and relative values

Characteristics	Total (n=35)	Experimental (n=18)	Placebo (n=17)
Gender			
Men	22 (62.9)	9 (40.9)	13 (59.1)
Women	13 (37.1)	9 (69.2)	4 (30.8)
Age (yr)			
≤35	4 (11.4)	2 (50.0)	2 (50.0)
36-59	20 (57.1)	8 (40.0)	12 (60.0)
≥60	11 (31.4)	8 (72.7)	3 (27.3)
Race			
White	24 (68.6)	13 (54.2)	11 (45.8)
Non-White	11 (31.4)	5 (45.4)	6 (54.6)
Education level			
Completed high school	30 (85.7)	16 (53.3)	14 (66.7)
University education (complete/incomplete)	5 (14.3)	2 (40.0)	3 (60.0)
Family income (Brazilian reais)			
≤3,162.00	22 (62.9)	9 (40.9)	13 (59.1)
>3,162.00	13 (37.1)	9 (69.2)	4 (30.8)
No. of people in the same residence			
None	3 (8.6)	1 (33.3)	2 (66.7)
1	10 (28.6)	6 (60.0)	4 (40.0)
2	8 (22.9)	4 (50.0)	4 (50.0)
3	8 (22.9)	4 (50.0)	4 (50.0)
≥4	6 (17.1)	3 (50.0)	3 (50.0)
People who tested positive in the same residence			
None	24 (70.6)	11 (45.8)	13 (54.2)
1	9 (25.5)	7 (77.8)	2 (22.2)
≥2	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (100)
Comorbidities			
Cardiac	3 (8.6)	0 (0.0)	3 (100)
Respiratory	3 (8.6)	3 (100)	0 (0.0)
Diabetes	10 (28.6)	6 (60.0)	4 (40.0)
Hypertension	17 (48.6)	9 (52.9)	8 (47.1)

Values are presented as number (%).

were obtained from a questionnaire developed by the researchers. Socioeconomic and socio-demographic characteristics, comorbidities, and the patient's symptoms at baseline were recorded (Table 1).

Outcomes

Patients were monitored in the hospital every 2 days, for 8 days, by the 2 trained researchers (for a total of 4 visits). If patients were discharged before the end of the survey, follow-up was carried out by phone. During follow-up visits, patients were asked about their symptoms with the question: "Do you have any of these symptoms? Fever, coughing, hyposmia, loss of taste, dyspnea, sore throat, or body pain?" If so, the severity of the symptom was asked (1, mild; 2, moderate; or 3, severe). The possible adverse effects of the solu-

tions 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, or a burning sensation in your nose?" If so, the severity of the symptom was asked (1, mild; 2, moderate; or 3, severe). For the clinical improvement variable, patients were considered to improve if, after 2 days of data collection, the patient did not present any of the COVID-19 symptoms evaluated in the study. The patient's self-report was recorded in the form. Other clinical data were also recorded in the same form (discharge or transfer to the intensive care unit). All data were entered into an electronic database.

Statistical analysis

Stata version 14 (StataCorp., College Station, TX, USA) was used for data analysis. A descriptive analysis was first performed to determine the relative and absolute frequency of patient characteristics. The time between the start of treatment with the solutions and discharge, in each group, was compared using the Student t-test ($\alpha=0.05$). The frequency of the symptoms—fever, coughing, hyposmia, loss of taste, dyspnea, sore throat, and body pain—was calculated on each day (0, 2, 4, 6, and 8). The proportion of individuals with relief from the symptoms of fever, coughing, dyspnea, and sore throat during days 0-2 and 2-4 were compared using the Fisher exact test ($\alpha=0.05$). The possible adverse effects of the solutions were compared graphically.

Efficacy analysis was performed on an intention-to-treat basis, including all the patients who had undergone randomization. The time to clinical improvement was assessed after all patients had reached day 8 and was portrayed by a Kaplan-Meier plot. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated by means of a Cox proportional hazards model.

Ethics statement

Ethical approval was obtained from the National Research Ethics Commission (CONEP, #4.071.153) and from clinics hospital, the hospital involved in the research. All patients (or their legal representative) approved and signed the informed consent form.

RESULTS

When considering patients who discontinued the intervention and those who were asymptomatic on day 0 (2 in the experimental group and 3 in the control group), 35 patients were analyzed. Twenty-two (62.9%) were women and 13 (37.1%) were men. The predominant age of the patients included in the study was between 36 years and 59 years old (57.1%). The most prevalent comorbidities were hypertension (48.6%) and diabetes (28.6%). Table 1 shows the characteristics of the patients at baseline.

The average time between the beginning of treatment and discharge was 3.86 ± 1.60 days in the experimental group, and 4.15 ± 1.77 days in the control group; this difference was not statistically



significant ($p = 0.65$).

The number of patients with each symptom on the evaluated days can be seen in Table 2. There were no reports of fever on day 0 among the patients in the present study. The most frequent symptom on day 0 was coughing (72.2% in the experimental group and 76.5% in the control group), which considerably abated over time. On day 0, 27.8% of the experimental group and 17.7% of the control group had a sore throat, which practically disappeared after day 2. The frequency of symptoms is shown in Table 2.

Fever was excluded from the symptom relief assessment. The proportions of individuals with relief from coughing, dyspnea, and sore throat are shown in Table 3. There was no significant difference between the groups using the Fisher exact test for the symptoms of coughing ($p = 0.67$), dyspnea ($p = 0.15$), and sore

throat ($p = 1.00$). Seventy-five percent of the experimental group patients had relief for dyspnea between days 0 and 2 of the treatment.

Patients assigned to the H₂O₂ group did not present a different time to clinical improvement from that of patients assigned to the control group in the intention-to-treat population (median, 4 days vs. 4 days; HR for clinical improvement, 1.06; 95% CI, 0.42 to 2.68; $p = 0.90$) (Figure 2).

Table 4 shows the frequency of adverse effects reported by patients on days 2, 4, and 6 of the study. Few patients reported adverse effects associated with the use of the solutions during treatment. The most common effects were a burning throat on day 2 (22.2%), nasal burning on day 2 (16.7%), and the feeling of a thick tongue on day 4 (18.7%).

Table 2. Frequency of symptoms each day, in absolute and relative values

Symptoms	Day 0 (baseline)		Day 2		Day 4		Day 6		Day 8	
	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control
Fever	-	-	-	1 (6.3)	1 (5.6)	-	1 (5.6)	-	-	-
Cough	13 (72.2)	13 (76.5)	13 (72.2)	9 (56.2)	8 (44.4)	7 (41.2)	8 (44.4)	3 (18.7)	8 (44.4)	3 (18.7)
Hypoxia	6 (33.3)	11 (64.7)	6 (33.3)	9 (56.2)	5 (27.8)	8 (47.1)	6 (33.3)	6 (37.5)	4 (22.2)	4 (25.0)
Loss of taste	7 (38.9)	12 (70.6)	7 (38.9)	10 (62.5)	7 (38.9)	6 (35.3)	6 (33.3)	5 (31.2)	5 (27.8)	4 (25.0)
Dyspnea	8 (44.4)	10 (58.8)	6 (33.3)	9 (56.2)	3 (16.7)	4 (23.5)	1 (5.6)	3 (18.7)	-	2 (12.5)
Sore throat	5 (27.8)	3 (17.7)	-	-	-	-	-	-	1 (5.6)	-
Body pain	3 (16.7)	5 (29.4)	2 (11.1)	3 (18.7)	-	3 (17.6)	-	2 (12.5)	-	1 (6.2)

Values are presented as number (%).

H₂O₂, hydrogen peroxide.

Table 3. Absolute value and rate of symptomatic individuals^a

Variables	Total with symptoms on day 0		Day 0-2		Day 2-4		Day 4-6	
	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control
Coughing	13	13	4 (30.8)	7 (53.8)	6 (46.1)	5 (38.5)	1 (7.7)	2 (15.4)
Dyspnea	8	10	6 (75.0)	3 (30.0)	2 (25.0)	7 (70.0)	2 (25.0)	1 (10.0)
Sore throat	5	3	5 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Values are presented as number (%).

H₂O₂, hydrogen peroxide.

^aOn day 0 who experienced relief (but not necessarily complete elimination) of the symptoms of coughing, dyspnea, and sore throat over the first 6 days, starting on day 0.

Table 4. Frequency of adverse effects on each day: value and rate

Variables	Day 2		Day 4		Day 6	
	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control
Burning mouth	1 (5.6)	-	-	1 (5.9)	-	-
Burning throat	4 (22.2)	1 (6.2)	-	2 (11.8)	1 (6.7)	-
Unpleasant taste of food after use	-	-	-	-	-	-
Feeling of thick tongue	-	-	3 (18.7)	-	1 (6.7)	-
Perceptible change in mucosa	-	-	-	-	-	-
Nasal burning	3 (16.7)	1 (6.2)	2 (12.5)	1 (6.2)	1 (6.7)	-

Values are presented as number (%).

H₂O₂, hydrogen peroxide.

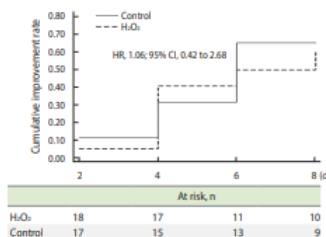


Figure 2. Time to clinical improvement in an intention-to-treat analysis. H₂O₂, hydrogen peroxide; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

DISCUSSION

The present study evaluated 35 symptomatic patients hospitalized with COVID-19, aiming to verify the effectiveness of a H₂O₂-based mouthwash and nasal spray for COVID-19 symptom relief and time of hospitalization. The homogeneity between both groups in most characteristics reflects the effectiveness of the randomization. Originally, 20 patients were included in each group, but 18 patients were ultimately analyzed in the experimental group and 17 patients were analyzed in the control group, due to exclusions after the allocation. The slightly uneven distribution can be considered a limitation of this study. Despite having a small sample, the present study was able to indicate many points to build upon that could serve as the basis for new experiments related to this topic. The difficulty of conducting controlled clinical trials with COVID-19 patients during the greatest epidemic of the modern era must be highlighted. Inpatients in the COVID-19 ward already undergo a strict process of infection control and must fill out many forms, which hinders their willingness to agree to participate in research. In addition, hospital officials evaluated the project in detail before the researchers had access to the patients. Furthermore, the results of RT-PCR tests for SARS-CoV-2 carried out through the Brazilian public health system take quite a long time to be released. Since it was established that only patients who recently tested positive would be included in the research, the average between the onset of symptoms and the start of using the solutions was 10.72 ± 2.68 days. This was a problem since some symptoms, such as fever, were no longer present in the sample. In further research building upon the present study, symptomatic patients at the hospital and receiving home treatment will be included. The issue regarding the time between symptoms and the start of treatment is being solved by giving the solutions to patients who sought care even before the test result was released. However, we are now encountering the problem

that approximately 80% of the samples are testing negative for COVID-19 and are thus being eliminated from the experiment.

The main comorbidities present in this study were hypertension (48.6%) and diabetes (28.6%). The data from the present study are similar to those of other recent experiments where the most prevalent comorbidities were also hypertension and diabetes [25–27]. These comorbidities are associated with the severity of COVID-19 and can significantly affect the prognosis of the disease [25,26]. Regarding transmission, 9 (25.5%) patients evaluated in this study had at least 1 person living in the same house who had already tested positive for SARS-CoV-2. The persons close to the other patients had not been tested or had already tested negative for SARS-CoV-2. According to Guan et al. [3], the transmission of SARS-CoV-2 occurs mainly between family members, including relatives and friends living in the same residence, even when they are asymptomatic.

The most frequent symptom presented by the patients on day 0 was coughing (74.3%), followed by loss of taste (54.3%), dyspnea (51.4%), hyposmia (48.6%), sore throat (22.9%), and body pain (22.9%). In other studies [25,26], the most prevalent symptom was fever. With the exception of fever, the prevalence of other symptoms was similar to what was found in the literature. In a previous systematic review [25], the prevalence of fever, coughing, fatigue, and dyspnea symptoms was 85.6%, 65.7%, 42.4%, and 21.4% respectively. In another study [26] the most prevalent clinical symptom was fever (91.3%) followed by coughing (67.7%), fatigue (51.0%), and dyspnea (30.4%). In the present study, all patients had some relief from symptoms during the 8 days, especially coughing, for both groups. In general, there was no difference in symptom relief between the 2 study groups. Loss of taste was the only oral manifestation evaluated by the present study, and was present in 54.3% of the sample on day 0. Recent studies have reported other oral manifestations related to COVID-19 [28], such as ulcerative lesions on the tongue, palate, lip, and cheek. COVID tongue is an inflammatory disease that usually appears on the top and sides of the tongue. Some evidence suggests that it is associated with high levels of the inflammatory cytokine interleukin-6, which is positively regulated in severe COVID-19 disease [29–31].

The oral viral load may be associated with the severity of COVID-19 [16]; thus, antiseptics that have the ability to damage or destroy the lipid layer of the virus, such as H₂O₂, have the potential to reduce the viral load of infected individuals, thereby decreasing the severity of symptoms [16,32]. Considering this, and the possible relationship between the viral load and the symptoms of fever, coughing, dyspnea, and sore throat, the relief of these symptoms over days 0–2 and 2–4 was evaluated. Since there was no relevant sample size for fever, it was excluded from this analysis. Dyspnea abated for 75.0% of the experimental group patients between days 0 and 2; this relief occurred for 30.0% of the placebo group in the same period. However, this possible effect must be demonstrated with a larger sample size, since it was not statistically significant. Recently, a study finding an association between H₂O₂, mouthwash use and the viral load of COVID-19 patients was published [33].



but the results seem inconclusive due to the small sample size. That study, which did not find effectiveness for H₂O₂ solution used only as a mouthwash, is different from the present study that used a mouthwash and nasal spray.

The solutions did not reduce hospitalization time, which was 3.86 ± 1.60 days for the experimental group and 4.15 ± 1.77 days for the control group after starting solution use. Both groups continued using the solutions for the predetermined time even after discharge.

H₂O₂ has been used in dentistry for more than 70 years. In some situations, H₂O₂ at concentrations below 3% was used daily for up to 6 years, causing occasional and transient irritating effects only in a small number of individuals [21]. In the present study, which used concentrations of 0.5% (nasal spray) and 1.0% (gargle), few patients reported adverse effects after using the solutions. The most common effects were a burning sensation in the throat and in the nose, demonstrating its safety for use in low concentrations for 7 days. Some effects, such as nasal burning, diminished over time. Thus, the prolonged use of H₂O₂ for a longer period than in the present study still deserves further research.

In conclusion, H₂O₂ as a mouthwash (1.0%) and nasal spray (0.5%) is safe to use by patients. Some improvement trends in dyspnea could be observed. However, there is insufficient evidence to demonstrate that H₂O₂ is effective as an auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients.

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).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the Clinics Hospital from Passo Fundo, the City Hall of Passo Fundo. The authors are grateful to Dr. Jefferson Steffanello Piccin and Dr. Charise Dallazem Bertol for their help with the solutions.

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, THJP, RJIS, UL, VPA, VWG, KC.

ORCID

Marielle Bazzo Di Domenico: <https://orcid.org/0000-0002-2166-3052>; Henrique Cesca: <https://orcid.org/0000-0003-2751-0329>; Thales Henrique Jinczowski Ponciano: <https://orcid.org/0000-0002-3699-4225>; Renan Brandenburg dos Santos: <https://orcid.org/0000-0002-8188-480X>; Ulysses Lenz: <https://orcid.org/0000-0001-7382-632X>; Vinicius Picoli Antunes: <https://orcid.org/0000-0003-3059-5095>; Vinicius Webber Godinho: <https://orcid.org/0000-0002-9887-0333>; Kauê Collares: <https://orcid.org/0000-0002-7276-1074>; Pedro Henrique Corazza: <https://orcid.org/0000-0001-9480-1607>

REFERENCES

1. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395:e39.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458–464.
6. 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.
7. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–1581.
9. 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* 2020;395:497–506.
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020;324:782–793.
11. Richardson JS, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn

- T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-2059.
12. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, 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* 2020;20:565-574.
13. 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.
14. 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.
15. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. *Nature* 2020;581:465-469.
16. Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin Oral Invest* 2020;24:2925-2930.
17. Omidkhah N, Saitar 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.
18. Kampf G, Todt D, Pfender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104:246-251.
19. Cheng YC, Wong SC, Kwan GS, Hui WT, Yuen KY. Disinfection of N95 respirators by ionized hydrogen peroxide during pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2. *J Hosp Infect* 2020;105:358-359.
20. Sharma K, Acharya S, Verma E, Singhal D, Singla N. Efficacy of chlorhexidine, hydrogen peroxide and tulsi extract mouthwash in reducing halitosis using spectrophotometric analysis: a randomized controlled trial. *J Clin Exp Dent* 2019;11:e457-e463.
21. Marshall MV, Cancro LP, Fischman SL. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol* 1995;66:786-796.
22. Boyd RL. Effects on gingivitis of daily rinsing with 1.5% H₂O₂. *J Clin Periodontol* 1989;16:557-562.
23. 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.
24. Byon CH, Heath JM, Chen Y. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: a focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells. *Redox Biol* 2016;9:244-253.
25. 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.
26. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Gao 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.
27. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e16-e25.
28. Favia G, Tempesta A, Barile G, Brienza N, Capodiferro S, Vestito MC, et al. COVID-19 symptomatic patients with oral lesions: clinical and histopathological study on 123 cases of the University Hospital Policlinic of Bari with a purpose of a new classification. *J Clin Med* 2021;10:757.
29. Amorim Dos Santos J, Normando AG, Carvalho da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: new signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis* 2020;97:326-328.
30. Hathway RW. COVID tongue. *Br Dent J* 2021;230:114.
31. Riad A, Kassem I, Hockova B, Badrah M, Kharag M. Tongue ulcers associated with SARS-CoV-2 infection: a case series. *Oral Dis* 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13635>.
32. 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.
33. Gottsauer 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 Invest* 2020;24:3707-3713.

Open Access

Volume: 43, Article ID: e2021051, 7 pages
<https://doi.org/10.4178/epih.e2021051>



BRIEF COMMUNICATION

Hydrogen peroxide as an auxiliary treatment for COVID-19 in Brazil: a randomized double-blind clinical trial

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

Graduate Program in Dentistry, Dental School, University of Passo Fundo, Passo Fundo, Brazil

OBJECTIVES: This study evaluated the effectiveness of hydrogen peroxide (H_2O_2) 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_2O_2 for gargling, 0.5% H_2O_2 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 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_2O_2 group were a burning throat and nose.

CONCLUSIONS: H_2O_2 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].

Correspondence: Pedro Henrique Corazza
 Graduate Program in Dentistry, Dental School, University of Passo Fundo, Campus I, BR 285 km 171, Passo Fundo 99001-970, Brazil
 E-mail: pedrocorazza@upf.br

Received: Jun 7, 2021 / Accepted: Aug 3, 2021 / Published: Aug 3, 2021
 This article is available from: <https://e-epih.org/>

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021, Korean Society of Epidemiology

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_2O_2 before den-

tal 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_2O_2 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-6x3c3e) 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.

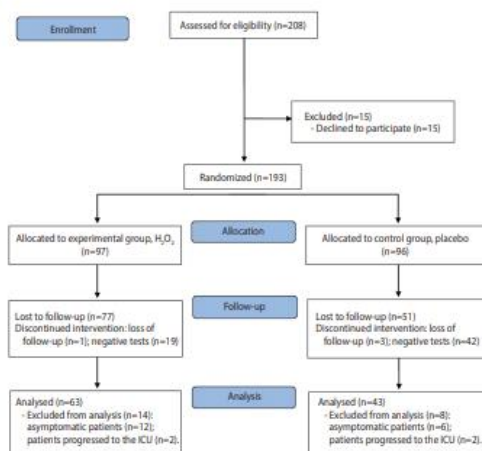


Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) 2010 flow diagram. H_2O_2 , hydrogen peroxide; ICU, intensive care unit.



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, research 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_2O_2 for gargling, and 0.5% H_2O_2 for a nasal wash, in which patients gargled with a solution composed of 1% H_2O_2 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_2O_2 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

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 (82.2)	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 (%).

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.

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 illustrates symptom relief throughout the treatments and presents a statistical comparison of the groups. The sym-

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 ₂ O ₂	Control	H ₂ O ₂	Control	p-value	H ₂ O ₂	Control	p-value	H ₂ O ₂	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)	8/26 (30.8)	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 (%).

H₂O₂, hydrogen peroxide.



toms 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 ± 1.2 days; 1 in the control group and 8 in the experimental group). Eighty-six family members were tested, on average 7.44 ± 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).

The symptoms most frequently reported by the participants who used the H_2O_2 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 3. Results of tests on family members

Variables	Total (n=86)	H_2O_2 (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.

Table 4. Frequency of adverse effects on each day

Adverse effects	Day 2			Day 4			Day 6		
	H_2O_2	Control	p-value	H_2O_2	Control	p-value	H_2O_2	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_2O_2 , 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 ± 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_2O_2 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_2O_2 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_2O_2 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_2O_2 group and 25.0% of patients from the control group experienced relief. A recent study [21] testing the association between 1% H_2O_2 mouthwash and the viral load of patients with COVID-19 found no efficacy of the H_2O_2 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_2O_2 has been used in dentistry for more than 70 years. H_2O_2 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_2O_2 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_2O_2 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).

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. Jefferson Steffanello Piccin and Dr. Charise Dallazem Bertol for their help with the solutions.

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.

ORCID

Marielle Bazzo Di Doménico: <https://orcid.org/0000-0002-2166-3052>; Kauê Collares: <https://orcid.org/0000-0002-7276-1074>; Renan Brandenburg dos Santos: <https://orcid.org/0000-0002-8188-480X>; Ulysses Lenz: <https://orcid.org/0000-0001-7382-632X>; Vinicius Picoli Antunes: <https://orcid.org/0000-0003-3059-5095>; Vinicius Webber Godinho: <https://orcid.org/0000-0002-9897-0333>; Henrique Cesca: <https://orcid.org/0000-0003-2751-0329>; Thales Henrique Jinczewski Ponciano: <https://orcid.org/0000-0002-3699-4225>; Pedro Henrique Corazza: <https://orcid.org/0000-0001-9480-1607>

REFERENCES

- Candel FJ, San-Román I, 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.
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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 9. Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin Oral Invest* 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.
 11. Wang Z, Ma W, Zheng X, Wu G, Zhang R. Household transmission of SARS-CoV-2. *J Infect* 2020;81:179-182.
 12. Kampf G, Todt D, Pfender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104:246-251.
 13. Omidkhah 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.
 14. Di Doménico 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 19. World Health Organization. Coronavirus 2020 [cited 2021 Jun 1]. Available from: 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:nqaa002.
 21. Gottsauer MJ, Michaelides I, Schmidt B, Scholz KJ, Buchalla W, Widhiller 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 Invest* 2020;24:3707-3713.
 22. Lewis NM, Chu VT, Ye D, Connors EE, Gharapure 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, Bolog 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 E, 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.
 25. Marshall MV, Cancro LP, Fischman SL. Hydrogen peroxide: a review of its use in dentistry. *J Periodontol* 1995;66:786-796.