

**A.C. CAMARGO CANCER CENTER
FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE**

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO PARA AVALIAÇÃO DA
EFICÁCIA DO DIÓXIDO DE CLORO COMO ADJUVANTE NA PREVENÇÃO DA
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE
AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

JULIANA SEEGER MARGRAF

Dissertação de Mestrado Profissional
apresentada à Fundação Antônio Prudente
como requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Cuidados Oncológicos
Centrados no Paciente.

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Abreu Alves

Coorientador: Prof. Dr. Ademir Dantas da
Cunha Junior

SÃO PAULO

2026

Margraf, Juliana Seeber.

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO DIÓXIDO DE CLORO COMO ADJUVANTE NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS. / Juliana Seeber Margraf. São Paulo, 2026.

64f.

Trabalho aplicado (Mestrado Profissional) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Dr. Fabio de Abreu Alves.

1. Mucosite Oral, 2. Dióxido de Cloro, 3. Transplante de Medula Óssea

CDU 616

JULIANA SEEBER MARGRAF

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO PARA AVALIAÇÃO DA
EFICÁCIA DO DIÓXIDO DE CLORO COMO ADJUVANTE NA PREVENÇÃO DA
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE
AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Aprovado em: 06/03/2026

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Abreu Alves

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Prof. Dra. Graziella Chagas Jaguar

Instituição: AC Camargo Cancer Center

Membro da banca: Prof. Dra. Carla Sakuma de Oliveira Sampaio

Instituição: Universidade Estadual do Oeste Paranaense

Ao meu esposo, minha família, meus mestres e
aos novos e antigos amigos, por todo o apoio,
amor e incentivo ao longo desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo, Gabriel, pelo amor, suporte, compreensão e paciência incondicionais ao longo desses mais de dois anos de mestrado.

À minha mãe, irmãs e sobrinhos, pelo incentivo de sempre e apoio na busca pelo conhecimento e pelo estudo, sendo minhas fontes constantes de inspiração e motivação.

Ao Dr. Ademar Dantas Cunha Junior, grande mestre e exemplo de dedicação, pela inspiração e pelos ensinamentos compartilhados.

Ao meu orientador, Dr. Fábio de Abreu Alves, pela orientação segura, confiança e incentivo fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Danilo Maeda e à KG Sorensen pela concessão do enxaguante bucal utilizado nos pacientes, contribuindo para a viabilidade deste estudo.

Aos pacientes e às equipes de pesquisa clínica, Oncologia, Hematologia, Odontologia e Enfermagem da UOPECCAN, pela colaboração e comprometimento essenciais à realização desta pesquisa.

Aos novos amigos que o mestrado me permitiu conhecer, de diferentes lugares do Brasil, com os quais compartilhei angústias, frustrações, anseios e, agora, a alegria deste título.

RESUMO

Margraf JS. **Double-blind randomized clinical trial to evaluate the efficacy of chlorine dioxide as an adjunct in the prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation.** [Dissertação de mestrado]. Abril, 2026.

A mucosite oral é uma complicação frequente e debilitante em pacientes submetidos à quimioterapia de alta dose no transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Este estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo avaliou a eficácia de um enxaguante bucal à base de dióxido de cloro estabilizado a 0,01% na prevenção da mucosite oral. Entre as estratégias preventivas atualmente empregadas, destaca-se a fotobiomodulação, já reconhecida pelo seu potencial na redução da incidência e da gravidade da mucosite oral. Foram incluídos vinte pacientes entre 18 e 70 anos, majoritariamente do sexo masculino. A mucosite ocorreu em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa quanto à sua frequência, início ou duração. No grupo intervenção, o início médio foi de 6,6 dias e a duração média de 7,7 dias; no grupo controle, 7,2 e 6,9 dias, respectivamente. Embora não haja significância estatística, os casos de maior gravidade concentraram-se no grupo controle, sugerindo uma possível tendência clínica favorável ao grupo intervenção. Não foram observadas diferenças significativas em idade, sexo, regime de condicionamento, uso de antibióticos, suporte nutricional ou tempo de internação. Assim, o enxaguante à base de dióxido de cloro a 0,01% não demonstrou eficácia estatística na prevenção ou modificação da evolução da mucosite oral, embora achados observacionais indiquem potencial benefício a ser explorado em estudos com maior tamanho amostral.

PALAVRAS-CHAVE: Mucosite Oral. Transplante de Medula Óssea. Dióxido de Cloro.

ABSTRACT

Margraf JS. Evaluation of the efficacy of chlorine dioxide as an adjuvant in the prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a randomized double-blind clinical trial. [Master's dissertation]. São Paulo, April, 2026.

Oral mucositis is a frequent and debilitating complication in patients undergoing high-dose chemotherapy for autologous hematopoietic stem-cell transplantation. This double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluated the effectiveness of a 0.01% stabilized chlorine dioxide mouthwash in preventing oral mucositis and modifying its clinical course. Among the preventive strategies currently employed, photobiomodulation stands out as an approach already recognized for its potential to reduce the incidence and severity of oral mucositis. Twenty patients aged 18 to 70 years were included, most of them male. Mucositis occurred in both groups, with no statistically significant differences in its frequency, onset, or duration. In the intervention group, the mean onset was 6.6 days and the mean duration was 7.7 days; in the control group, 7.2 and 6.9 days, respectively. Although not statistically significant, the most severe cases (grades 3–4) occurred exclusively in the control group, suggesting a possible trend toward more favorable clinical outcomes in the intervention group. No significant differences were observed regarding age, sex, conditioning regimen, antibiotic use, nutritional support, or length of hospital stay. In conclusion, the 0.01% stabilized chlorine dioxide mouthwash did not demonstrate statistical efficacy in preventing oral mucositis or altering its clinical evolution, although observational findings indicate a potential benefit that warrants evaluation in larger studies.

KEYWORDS: Oral Mucositis. Bone Marrow Transplantation. Chlorine Dioxide.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma do ensaio clínico.....	28
Figura 2 - Gráfico do intervalo de confiança da média da associação da ocorrência de mucosite com tempo de desenvolvimento de mucosite pós condicionamento (esquerda) e duração da mucosite (direita).....	34
Figura 3 - Gráfico do percentual de ocorrência de mucosite conforme regime de condicionamento nos grupos intervenção e controle	35
Figura 4 - Gráfico do percentual de ocorrência de mucosite conforme doença de base nos grupos intervenção e controle	36
Figura 5 - Gráfico da distribuição proporcional dos graus de mucosite, conforme classificação da OMS, por grupo	39
Figura 6 - Gráfico do intervalo de confiança da média da associação da ocorrência de mucosite com tempo de desenvolvimento de mucosite pós condicionamento	41
Figura 7 - Gráfico do intervalo de confiança da média da duração de mucosite de acordo com o grupo.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de graduação de mucosite oral da OMS.....	19
Tabela 2 - Associação da ocorrência de mucosite com grau de mucosite, sexo, regime de condicionamento, doença de base, uso de antibiótico, internação em UTI, uso de nutrição enteral/parenteral e motivo do uso de NPT – grupo intervenção	31
Tabela 3 - Associação da ocorrência de mucosite com o tempo para desenvolvimento de mucosite pós condicionamento (dias), duração mucosite (dias), idade (anos) e dias uso nutrição parenteral/enteral – grupo intervenção	33
Tabela 4 - Associação da ocorrência de mucosite com grau de mucosite, sexo, regime de condicionamento, doença de base, uso de antibiótico, internação em UTI, uso de nutrição enteral/parenteral e motivo do uso de NPT – grupo controle	37
Tabela 5 - Associação da ocorrência de mucosite com o tempo para desenvolvimento de mucosite pós condicionamento (dias), duração mucosite (dias), idade (anos) e dias uso nutrição parenteral/enteral – grupo controle	40
Tabela 6: Associação estatística da duração da internação com o grupo alocado	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
ClO ₂	Dióxido de cloro
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FBM	Aplicação de fotobiomodulação
G-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos
ISOO	International Society of Oral Oncology
KGF-1	Fator de crescimento de queratinócitos
LACE	Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposídeo
LBP	Laserterapia de baixa potência
LH	Linfoma de Hodgkin
LLLT	Low-level laser therapy
LMA	Leucemia mieloide aguda
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MM	Mieloma múltiplo
MO	Mucosite oral
NE	Nutrição enteral
NPT	Nutrição parenteral total
OMS	Organização Mundial da Saúde
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TG	Tumores germinativos
TMO	Transplante de medula autólogo
UTI	Unidade de terapia intensiva
WHO	World Health Organization
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life Questionnaire

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	15
3. OBJETIVOS	17
3.1 Objetivo Geral	17
3.2. Objetivos Específicos	17
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
4.1 Transplante de medula óssea e mucosite oral	18
4.2 Enxertia hematopoiética	19
4.3 Terapias preventivas para MO grave secundária ao tratamento oncológico	20
5 MATERIAL E MÉTODOS	22
5.1 Desenho do estudo	22
5.2 Participantes	22
5.3 Critérios de elegibilidade	22
5.4 Planejamento amostral	22
5.5 Aleatorização dos grupos	23
5.6 Intervenção	23
5.7 Desfechos	25
5.7.1 Mucosite oral	25
5.7.2 Características clínicas	26
5.8 Confiabilidade das medidas	26
5.9 Metodologia de análise estatística	26
5.10 Aspectos éticos	27
6. RESULTADOS	28
6.1 Análises Associativas – grupo intervenção	29
6.1.1 Ocorrência de mucosite e grau de mucosite	29
6.1.2 Ocorrência de mucosite e sexo	29
6.1.3 Ocorrência de mucosite e regime de condicionamento	29
6.1.4 Ocorrência de mucosite e doença de base	29
6.1.5 Ocorrência de mucosite e uso de antibióticos	30
6.1.6 Ocorrência de mucosite, internação em UTI e uso de suporte nutricional	30
6.1.7 Ocorrência de mucosite e idade	32
6.1.8 Tempo para desenvolvimento e duração da mucosite pós-condicionamento	32
6.2 Análises Associativas – grupo controle	34

6.2.1 Ocorrência de mucosite e grau de mucosite	34
6.2.2 Ocorrência de mucosite e sexo	34
6.2.3 Ocorrência de mucosite e regime de condicionamento	35
6.2.4 Ocorrência de mucosite e doença de base	36
6.2.6 Ocorrência de mucosite, internação em UTI e uso de suporte nutricional	36
6.2.7 Ocorrência de mucosite e idade	39
6.2.8 Tempo para desenvolvimento e duração da mucosite pós-condicionamento	39
6.3 Duração da internação	41
6.4 Comparação entre os grupos intervenção e controle	42
7. DISCUSSÃO	47
8. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE	57
Apêndice A – Instrumento de avaliação	57
Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	58
ANEXO	61
Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP	61

1. INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma condição que envolve inflamação e ulceração da mucosa da cavidade oral, incluindo língua, palato e interior das bochechas. Trata-se de uma complicação frequente em pacientes submetidos a quimioterapia ou radioterapia como parte do tratamento oncológico, com incidência que pode ultrapassar 80%, a depender da modalidade terapêutica adotada (PULITO; CRISTAUDO; PORTA et al., 2020). Aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com câncer tratados com quimioterapia desenvolvem mucosite, e esse percentual pode atingir quase 90% entre aqueles submetidos a quimiorradioterapia para câncer de cabeça e pescoço (VILLA; SONIS, 2016).

No contexto do transplante de medula óssea (TMO), também denominado transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) — caracterizado pela administração de quimioterapia em altas doses, seguida do resgate com células-tronco hematopoiéticas — a depender da patologia de base, trata-se de uma terapia com intenção curativa ou de controle da doença, com tempo médio de hospitalização de 3 a 4 semanas. A ocorrência de MO nesse grupo é significativa, afetando entre 70% e 86,8% dos pacientes, em decorrência do regime de condicionamento com quimioterapia em altas doses (PULITO; CRISTAUDO; PORTA et al., 2020). O TMO pode ser classificado em alogênico (células provenientes de doador compatível) ou autólogo (células do próprio paciente). O TMO autólogo, objeto deste estudo, está indicado para doenças linfoproliferativas, como linfoma de Hodgkin (LH), linfoma não-Hodgkin (LNH), mieloma múltiplo (MM) e em tumores sólidos, como os tumores germinativos (TG), além de leucemia mieloide aguda (LMA) (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2023; CHAMPLIN, 2003). Entretanto, por ser menos comum, esta última não será abordada neste trabalho.

A mucosite oral é uma complicação significativa e comum, observada em diferentes graus como efeito adverso do tratamento. Essa condição pode ser extremamente dolorosa, comprometendo a ingesta alimentar e hídrica, com risco de complicações adicionais, como distúrbios hidroeletrólíticos, desnutrição e infecções (BELL; KASI, 2023; SONIS, 2009). Além disso, pode haver necessidade de redução de dose ou atraso no esquema quimioterápico, com possível impacto negativo no prognóstico do paciente (MARTINS et al., 2013).

Na prática clínica, estratégias bem estabelecidas para prevenção e manejo da MO incluem a laserterapia de baixa intensidade (low level laser therapy – LLLT) ou laserterapia de baixa potência (LBP) (LALLA et al., 2014; BAHARVAND; JAFARI; MORTAZAVI, 2017), uso de palifermina endovenosa e o uso de enxaguatórios bucais específicos, como soluções de

bicarbonato de sódio (PULITO; CRISTAUDO; PORTA et al., 2020) ou benzidamina (MOHAMED et al., 2022; MENEZES et al., 2014), especialmente em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia. Tais abordagens têm demonstrado eficácia na mitigação dos sintomas e promoção da cicatrização, conforme diretrizes da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) e da International Society of Oral Oncology (ISOO). Essas instituições também recomendam o uso de crioterapia oral para prevenção de mucosite em pacientes tratados com 5-fluorouracil em bolus e melfalano em altas doses, e não recomendam o uso de clorexidina (MOSLEMI et al., 2016).

Compostos à base de dióxido de cloro já demonstraram eficácia no controle da halitose e da carga bacteriana oral, com melhor aceitação sensorial e palatabilidade quando comparados a outras soluções (EUBANK et al., 2021; PERUZZO; JANDIROBA; NOGUEIRA FILHO, 2007; KUROYAMA; OSATO; OGAWA, 2013). Embora ainda não existam dados robustos na literatura sobre seu uso na prevenção da mucosite oral, um relato de caso nacional demonstrou eficácia do composto em paciente pediátrico submetido ao TMO que apresentou mucosite oral severa (MELLO et al., 2017), o que motivou a análise de sua aplicação em adultos.

Considerando-se que, especialmente em pacientes submetidos ao TMO, o regime de condicionamento com altas doses de quimioterapia é etapa essencial do tratamento, e que a disgeusia induzida por esse regime compromete a aceitação de colutórios convencionais, a aderência a protocolos preventivos torna-se desafiadora. Neste cenário, o presente estudo avaliou a eficácia de um enxaguante oral à base de dióxido de cloro na prevenção da mucosite oral, em comparação ao placebo.

Os custos com antimicrobianos e nutrição parenteral também podem ser reduzidos com o manejo adequado da mucosite oral (BEZINELLI, 2010). Embora a MO não seja, por si só, causa direta de óbito, é considerada um fator de risco relevante para desfechos graves. Assim, sua prevenção e controle podem reduzir complicações potencialmente fatais e os custos operacionais relacionados ao tratamento oncológico. A gestão eficaz da mucosite oral é, portanto, parte fundamental do cuidado com o paciente submetido ao TMO.

2. JUSTIFICATIVA

A mucosite oral (MO) é uma toxicidade aguda comum, caracterizada por inflamação ulcerativa da mucosa da cavidade oral, frequentemente observada em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO), especialmente nos regimes mieloablativos. Estima-se que entre 75% e 100% dos pacientes que recebem quimioterapia de alta dose para TMO desenvolvam algum grau de MO, sendo que até 40% evoluem com quadros graves (graus 3 ou 4), impactando significativamente a ingestão alimentar, a comunicação, o sono e, principalmente, a continuidade do tratamento oncológico (SONIS, 2009; LALLA et al., 2014).

A presença de MO também está associada a aumento de internações hospitalares, uso de antibióticos, analgesia opiácea e suporte nutricional, com consequente elevação de custos e morbidade (BELL; KASI, 2023; PULITO et al., 2020). Apesar da magnitude clínica e epidemiológica da mucosite, as opções terapêuticas disponíveis atualmente para sua prevenção e controle permanecem limitadas. O uso da laserterapia de baixa potência (LBP), crioterapia e agentes tópicos como a benzidamina compõem as recomendações atuais, baseadas nas diretrizes da MASCC/ISOO; no entanto, muitas dessas intervenções carecem de padronização, disponibilidade em centros de atendimento e evidência robusta em determinados subgrupos (LALLA et al., 2014; PETERSEN; BENSADOUN; ROILA, 2015).

A clorexidina, frequentemente prescrita na prática odontológica hospitalar, não é recomendada para prevenção de mucosite oral, conforme diversos estudos clínicos e revisões sistemáticas (MOSLEMI et al., 2016). Dessa forma, permanece a necessidade de desenvolvimento e investigação de novas estratégias profiláticas que sejam seguras, acessíveis e de fácil aplicabilidade clínica.

O dióxido de cloro (ClO_2) estabilizado é uma substância com propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e oxidantes bem estabelecidas. Utilizado comercialmente em produtos de higiene bucal, o ClO_2 atua por oxidação seletiva de proteínas e ácidos nucleicos bacterianos, com ação contra bactérias, fungos e vírus, inclusive sob condições de formação de biofilme (ANNA et al., 2019; GROOTVELD et al., 2001). Sua biocompatibilidade e baixa toxicidade oral vêm sendo exploradas em estudos laboratoriais e clínicos preliminares, sugerindo potencial benefício na redução de halitose, inflamações gengivais e controle microbiano sem os efeitos adversos da clorexidina (KERÉMI et al., 2020; YATES et al., 1997).

Apesar do uso consolidado em outras aplicações odontológicas, há uma lacuna significativa na literatura científica sobre a eficácia do dióxido de cloro estabilizado na

prevenção da mucosite oral, particularmente em pacientes onco-hematológicos submetidos ao TMO. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados publicados até o momento com essa substância nesta população, sendo o presente estudo pioneiro em propor a investigação de seu papel profilático nesse contexto.

Diante da elevada prevalência e impacto clínico da mucosite oral no transplante de medula, da escassez de terapias preventivas efetivas e da plausibilidade científica do dióxido de cloro como agente adjuvante de baixo custo e fácil aplicação, este estudo se justifica pela sua relevância assistencial e potencial contribuição à prática clínica baseada em evidências.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia do enxaguante bucal à base de dióxido de cloro a 0,01% — concentração já disponível comercialmente — na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante autólogo de medula óssea, em comparação ao placebo.

3.2. Objetivos Específicos

- Verificar se o uso do enxaguante bucal à base de dióxido de cloro a 0,01% previne a ocorrência de mucosite oral e promove o retardo no seu aparecimento, em comparação ao placebo.
- Avaliar a gravidade da mucosite oral com base no sistema de graduação da Organização Mundial da Saúde (OMS) nos pacientes dos grupos intervenção e controle.
- Correlacionar a ocorrência de mucosite oral com doença de base e regime de condicionamento.
- Analisar se o uso do enxaguante bucal à base de dióxido de cloro a 0,01% afeta o tempo de internação hospitalar, necessidade de suporte nutricional enteral e parenteral, bem como se o uso de antibióticos interfere no desenvolvimento e duração da mucosite oral.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Transplante de medula óssea e mucosite oral

A mucosite oral (MO) induzida por agentes quimioterápicos antineoplásicos é um evento adverso relevante e significativo. As lesões orais costumam ser dolorosas, restringindo a ingestão oral e podendo atuar como locais de infecção secundária e porta de entrada para patógenos (BELL; KASI, 2023).

Cerca de 40% dos pacientes que recebem quimioterapia desenvolvem algum grau de mucosite oral, sendo sua ocorrência influenciada por diversos fatores, como saúde bucal, idade, diagnóstico oncológico, dose e frequência de administração dos quimioterápicos. Aproximadamente metade desses indivíduos desenvolve mucosite em graus avançados, com lesões que requerem mudanças no protocolo terapêutico, administração de analgésicos potentes e suporte nutricional enteral ou parenteral.

A incidência de MO é ainda mais elevada em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO), alcançando até 86% dos casos (SONIS, 1998). Não há diferenças estatisticamente significativas entre a ocorrência de mucosite oral em TMO alogênico e autólogo. Este trabalho aborda especificamente os casos em pacientes submetidos ao TMO autólogo, cuja principal indicação inclui leucemia mieloide aguda (LMA), linfomas de Hodgkin (LH), linfomas não-Hodgkin (LNH) e tumores germinativos (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2023; CHAMPLIN, 2003).

Os principais agentes quimioterápicos utilizados no condicionamento para TMO autólogo, associados à ocorrência de MO, incluem melfalano, bussulfano, carboplatina, etoposídeo, lomustina, citarabina e ciclofosfamida (BAZARBACHI et al., 2022; ZHANG et al., 2024; ZAHID et al., 2017).

A mielossupressão induzida pelos quimioterápicos de alta dose leva à neutropenia, condição que desempenha papel fundamental no desenvolvimento da MO (VAN RHEE et al., 2022). A redução na contagem de neutrófilos favorece a proliferação bacteriana na cavidade oral e dificulta a renovação epitelial (SAMPSON; NANJAPPA; GREENE, 2017). As alterações inflamatórias da mucosa envolvem uma cascata de eventos celulares e moleculares que afetam não apenas o epitélio, mas também os tecidos adjacentes.

Fatores de risco adicionais incluem idade avançada, estado nutricional deficiente, tabagismo, etilismo, baixa salivação, higiene bucal inadequada e infecções orais prévias. A MO associada à quimioterapia geralmente acomete mucosas não queratinizadas, como língua,

palato mole e região jugal, ao passo que a radioterapia afeta áreas diretamente expostas à radiação (BLIJLEVENS et al., 2009). Pacientes com mucosite concomitante à neutropenia apresentam risco até quatro vezes maior de desenvolver sepse (MOSLEMI et al., 2016; BROWN; GUPTA, 2020). A sepse, por sua vez, é uma das principais causas de mortalidade hospitalar, com mais de 11 milhões de óbitos registrados em 2017 (GUARINO et al., 2023).

A classificação da mucosite oral é feita comumente pela escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 1979, que avalia aspectos clínicos e funcionais (Tabela 3).

Tabela 1: Escala de graduação de mucosite oral da OMS.

ESCALA DE GRADUAÇÃO DA MUCOSITE ORAL (MO)	
WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979)	
Grau 0	Sem alterações
Grau 1	Eritema, irritação, dor
Grau 2	Eritema, úlceras, pode alimentar-se com sólidos
Grau 3	Úlceras, requer somente dieta líquida
Grau 4	Impossível a alimentação oral

Fonte: WHO, 1979.

4.2 Enxertia hematopoiética

Quanto à enxertia hematopoiética ou “engraftment”, popularmente conhecido como “pega da medula”, é definida como o momento em que ocorre a recuperação sustentada da hematopoese, evidenciada laboratorialmente após o período de aplasia medular induzida pelo regime de condicionamento. A pega é considerada quando se observa neutrofilia sustentada, definida como contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500 células/mm³ por três dias consecutivos, sem uso de fatores de crescimento hematopoiético (como G-CSF), conforme critérios internacionais do Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) e da European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

A recuperação plaquetária é frequentemente considerada em segundo plano, sendo definida como contagem de plaquetas ≥ 20.000 a 50.000 /mm³ por sete dias consecutivos, também sem transfusões, embora esta meta não seja obrigatória para a definição formal da pega.

A pega hematológica marca o fim do período de maior risco para infecções graves, sangramentos e toxicidades relacionadas à aplasia. Sua ocorrência esperada depende de vários

fatores, como tipo de transplante (autólogo ou alogênico), fonte celular (medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical) e regime de condicionamento utilizado. No TMO autólogo, como no presente estudo, a pega dos neutrófilos geralmente ocorre entre o +10º e o +14º dia pós-infusão celular.

4.3 Terapias preventivas para MO grave secundária ao tratamento oncológico

Diversas estratégias têm sido propostas para prevenção e tratamento da MO, como fotobiomodulação, fator de crescimento de queratinócitos (KGF-1), enxaguante bucal com benzidamina, crioterapia oral, suplementação de zinco (LALLA et al., 2014; BAHARVAND; JAFARI; MORTAZAVI, 2017), além de abordagens fitoterápicas (EUBANK et al., 2021; FEDOROWICZ et al., 2008). A clorexidina, embora amplamente utilizada, não é formalmente recomendada nos consensos internacionais devido à falta de eficácia comprovada na prevenção ou tratamento da MO (MOSLEMI et al., 2016; PETERSON; BENSADOUN; ROILA, 2015), além de relatos de resistência bacteriana desde 1976 (SCHIOTT; BRINER; LÖE, 1976).

A crioterapia oral constitui uma estratégia profilática reconhecida para a prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia com agentes de curta meia-vida plasmática, particularmente o 5-fluorouracil (5-FU) em bolus e o melfalano em altas doses, sobretudo no contexto do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Seu mecanismo de ação baseia-se na indução de vasoconstrição local pelo resfriamento da mucosa oral durante a infusão do quimioterápico, reduzindo a perfusão tecidual e, conseqüentemente, a exposição local ao agente citotóxico. As diretrizes MASCC/ISOO sustentam recomendação para o uso da crioterapia oral tanto em pacientes em uso de 5-FU em bolus quanto naqueles submetidos ao condicionamento com melfalano em altas doses no transplante autólogo, com base em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que demonstram redução da incidência e/ou da gravidade da mucosite oral nesses cenários específicos (CORREA et al., 2020; ELAD et al., 2020; LILLEBY et al., 2006).

Estudos avaliam o dióxido de cloro (ClO₂) em diferentes concentrações para controle de halitose (PERUZZO; JANDIROBA; NOGUEIRA FILHO, 2007; FRÁTER et al., 2013), sendo demonstrada, inclusive, maior eficácia *in vitro* do que a clorexidina em infecções endodônticas (ANNA et al., 2019; HERCZEGH et al., 2013; HERCZEGH et al., 2014; GROOTVELD et al., 2001). O dióxido de cloro apresenta boa solubilidade, penetração em biofilmes e propriedades antimicrobianas, antivirais e antifúngicas (NOSZTICZIUS et al.,

2013). Sua aplicação na purificação da água é reconhecida desde 1944, devido ao seu potencial oxidante seletivo, estabilidade em diferentes faixas de pH e ação biocida sem hidrólise (JIA et al., 2023). Seus principais mecanismos de ação envolvem desestabilização da membrana celular, aumento da permeabilidade, inibição da biossíntese e comprometimento da viabilidade microbiana. Também é eficaz na remoção de biofilmes (WANG et al., 2017).

Comparado a outros compostos como ácido cloroso e cloreto de sódio acidificado, o dióxido de cloro tem mostrado maior eficácia (KUROYAMA; OSATO; OGAWA, 2013; YATES et al., 1997; GOULTSCHIN et al., 1989). Ensaios clínicos com clorexidina, aloe vera e outros compostos já foram conduzidos para controle da placa bacteriana (CHHINA et al., 2016; ANITHA et al., 2015; SHAH et al., 2019; GUPTA et al., 2014), sendo que metanálise recente sugere que o dióxido de cloro apresenta eficácia comparável na higiene oral (KERÉMI et al., 2020).

Um relato de caso publicado no Jornal Brasileiro de Transplantes demonstrou benefícios do uso de produtos com dióxido de cloro estabilizado a 0,02% em paciente submetido ao TMO alogênico, com maior tolerância e redução da gravidade da MO mesmo durante a neutropenia (ZHANG et al., 2024). Um estudo de fase II também avaliou o papel do dióxido de cloro na prevenção da MO em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço (Study Evaluating the Role of ClO₂, 2018). Entretanto, ainda há escassez de estudos focados em pacientes submetidos ao TMO.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Realizou-se um ensaio clínico randomizado (ECR), duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em um hospital oncológico no Oeste do Paraná. Este ensaio clínico randomizado foi desenvolvido em conformidade com as recomendações metodológicas da diretriz SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials), versão 2013, que orienta a elaboração de protocolos de estudos intervencionistas. A apresentação dos resultados seguiu as normas estabelecidas pela diretriz CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), versão 2010, reconhecida internacionalmente como referência para o relato transparente e padronizado de ensaios clínicos.

5.2 Participantes

Os participantes deste estudo foram indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos, submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) autólogo, internados na unidade de Transplante de Medula Óssea – UOPECCAN.

5.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes com idade igual ou maior a 18 anos, submetidos a TMO autólogo no período do estudo, com indicação oncológica definida (leucemias, linfomas ou tumores germinativos), que consentiram formalmente em participar e não apresentavam contraindicações clínicas à intervenção proposta.

Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de mucosite oral grau IV em tratamentos prévios; hipersensibilidade conhecida ao dióxido de cloro (ClO₂) estabilizado; uso de antibióticos nos 30 dias que antecederam a intervenção.

5.4 Planejamento amostral

O número de participantes foi definido com base na estimativa de viabilidade clínica e operacional do serviço, considerando o perfil de internações para TMO autólogo no período previsto de coleta. Inicialmente, estimava-se a inclusão de 20 a 30 pacientes, número

considerado compatível com estudos de intervenção de caráter exploratório. A opção por uma amostra reduzida também está em consonância com a prática de estudos clínicos exploratórios conduzidos em centros de referência oncológica, especialmente em contextos de população elegível restrita e alta complexidade assistencial.

Ao final do recrutamento, foram incluídos 21 pacientes, alocados proporcionalmente nos grupos controle (placebo) e intervenção (dióxido de cloro estabilizado 0,01%).

A distribuição proporcional entre os grupos favoreceu a comparabilidade entre as intervenções, garantindo validade interna e contribuindo para a geração de evidências preliminares relevantes quanto à eficácia do colutório à base de dióxido de cloro na prevenção da mucosite oral.

5.5 Aleatorização dos grupos

Os participantes foram alocados de forma aleatorizada em dois grupos: grupo intervenção, que recebeu colutório identificado como frasco 1 e grupo controle, que recebeu colutório identificado como frasco 2. O processo de aleatorização dos grupos foi em blocos de tamanhos diferentes e a sequência de alocação foi obtida por meio de uma tabela gerada por computador.

Esta etapa foi conduzida por um pesquisador não envolvido na etapa clínica do estudo. A alocação dos participantes foi armazenada em envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente. O preparo destes envelopes foi de responsabilidade do pesquisador que conduziu o processo de aleatorização. O paciente considerado elegível para o estudo tinha o envelope com número correspondente à sua sequência de recrutamento aberto, pelo pesquisador responsável pela intervenção, para a ciência do grupo no qual seria alocado no primeiro dia de intervenção.

5.6 Intervenção

Os pacientes utilizaram o enxaguante bucal (experimental ou placebo), em frascos idênticos e codificados, administrado duas vezes ao dia, na dose de 10 mL, iniciando-se no D1 (primeiro dia de condicionamento) até a pega da medula. Os participantes foram orientados a realizar o bochecho por 1 minuto, com gargarejo nos últimos 10 segundos, seguido de 30

minutos de abstinência alimentar, hídrica e medicamentosa, a fim de otimizar o contato do colutório com a mucosa oral.

O produto experimental consistiu em um enxaguante bucal contendo dióxido de cloro estabilizado em concentração de 0,01%, diluído em veículo aquoso com excipientes (água purificada e flavorizante de menta), fornecido por empresa especializada (KG Sorensen). O placebo foi formulado com composição idêntica ao enxaguante experimental, exceto pela ausência do dióxido de cloro, garantindo assim características físicas e sensoriais indistinguíveis, o que permitiu assegurar o cegamento duplo do estudo. Ambos os produtos foram acondicionados em frascos opacos padronizados e codificados para evitar identificação por pacientes e avaliadores.

Todos os pacientes receberam o protocolo padrão institucional de cuidados para prevenção da mucosite oral, conforme as diretrizes da Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Esse protocolo incluiu:

1) Limpeza profissional da língua e cavidade oral: realizada por profissional capacitado (técnico de enfermagem ou enfermeiro), utilizando técnica manual com auxílio de gazes estéreis embebidas em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou água destilada, aplicada sobre as superfícies mucosas e dentárias acessíveis, duas vezes ao dia. O procedimento foi realizado com o paciente em posição semissentada, sob iluminação adequada, visando à remoção mecânica de biofilme bacteriano, debris alimentares e detritos celulares acumulados nas regiões mais suscetíveis à instalação da mucosite oral.

A varredura foi conduzida com movimentos circulares suaves, respeitando a anatomia local, abrangendo face interna dos lábios e bochechas (mucosa jugal); assoalho bucal; regiões sublingual e gengival marginal; palato duro e mole; dorso e região ventral da língua. Em pacientes com prótese removível, estas foram retiradas previamente e higienizadas separadamente.

A frequência do procedimento foi de duas vezes ao dia, ajustada conforme tolerância clínica, grau de mucosite e presença de sangramento espontâneo. Essa conduta teve como objetivo minimizar a carga microbiana, reduzir o risco de infecções oportunistas, favorecer a integridade da mucosa oral e preparar o leito bucal para a ação tópica do colutório e da fotobiomodulação. A assepsia e troca dos materiais utilizados foi rigorosamente respeitada a cada atendimento, com descarte conforme protocolo hospitalar.

2) A fotobiomodulação (FBM), também denominada laserterapia de baixa intensidade (LLLT), foi realizada com o equipamento LaserDuo® (MMOptics, Brasil)

(Apêndice A), em emissão contínua, utilizando 660 nm (vermelho) para prevenção e 808 nm (infravermelho) para tratamento de dor, edema e ulcerações. A potência nominal foi de 100 mW e a área do feixe 0,028 cm² (irradiância ajustável conforme necessidade clínica). Para prevenção, aplicou-se 1J por ponto (10s/ponto) com malha de 0,5 cm, 1x/dia. Para tratamento, empregou-se 3J por ponto (30s/ponto) com malha de 1 cm, diário.

As fluências correspondentes foram de 35,7 J/cm² (1J) e 107,1 J/cm² (3J). A aplicação foi realizada em contato leve com a mucosa (mucosa jugal, lábios, assoalho bucal, palato duro e mole, dorso e ventre da língua) até a remissão clínica. Equipamentos de proteção individual específicos (óculos) foram utilizados por paciente, equipe e acompanhantes; a ponteira foi assepticizada com álcool 70% ou protegida por barreira descartável.

5.7 Desfechos

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência e a gravidade da mucosite oral induzida pelas altas doses de quimioterápicos no condicionamento do TMO autólogo, conforme classificada pela escala da Organização Mundial da Saúde (OMS). Foram também analisados como desfechos secundários o tempo até o início da mucosite, sua duração clínica e a necessidade de suporte nutricional associado.

5.7.1 Mucosite oral

A MO foi avaliada diariamente, desde o primeiro dia do condicionamento (D1) até a pega da medula, utilizando a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WORDL HEALTH ORGANIZATION, 1979) (Apêndice B). Neste estudo, a MO foi considerada grave quando classificada como grau 3 ou 4, conforme os critérios da escala. Esta escala graduada contempla parâmetros clínicos e funcionais da toxicidade mucosa, avaliando o impacto das lesões orais na função alimentar e na qualidade de vida do paciente.

Segundo esta classificação (Tabela 1): Grau 1 corresponde à presença de eritema discreto da mucosa oral, sem ulceração; Grau 2 caracteriza-se por ulcerações dolorosas, mas com capacidade preservada de ingestão de alimentos sólidos; Grau 3 envolve ulcerações extensas e dolorosas que limitam a alimentação a líquidos e pastosos, exigindo frequentemente suporte analgésico; Grau 4 representa quadro severo, com impossibilidade de ingestão oral,

demanda por suporte nutricional enteral ou parenteral, e risco potencial de interrupção do protocolo terapêutico oncológico.

5.7.2 Características clínicas

As características clinicopatológicas dos pacientes foram analisadas com base nas seguintes variáveis: (1) doença de base, identificada a partir do diagnóstico hematológico ou oncológico que indicou o transplante de medula óssea; e (2) esquema de condicionamento quimioterápico, incluindo os fármacos administrados no pré-transplante. A coleta dos dados clínicos foi realizada por meio da análise dos prontuários médicos eletrônicos.

5.8 Confiabilidade das medidas

A fim de reduzir a subjetividade entre os avaliadores, os profissionais responsáveis pelas avaliações clínicas foram previamente submetidos a um processo de treinamento. A capacitação foi conduzida utilizando o método *in lux*, por meio da projeção de imagens clínicas de lesões típicas de mucosite oral, com diferentes graus de severidade. As imagens utilizadas foram provenientes dos acervos pessoais de especialistas em hematologia e estomatologia com experiência no diagnóstico e manejo de complicações orais em pacientes onco-hematológicos.

5.9 Metodologia de análise estatística

A metodologia adotada neste estudo foi estruturada em etapas que combinaram análises descritivas, inferenciais e representações gráficas, com o objetivo de garantir um tratamento estatístico apropriado às características dos dados. Inicialmente, foi realizada a estatística descritiva das variáveis categóricas e contínuas, por meio da apresentação de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e percentis), com o intuito de caracterizar a amostra e descrever padrões iniciais de distribuição.

Para as associações entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste exato de Fisher, uma vez que em 80% das tabelas de contingência pelo menos uma célula apresentou frequência esperada inferior a cinco, condição que inviabiliza a aplicação do teste do qui-quadrado. No caso das variáveis contínuas, a avaliação prévia de normalidade foi realizada pelo teste de

Shapiro-Wilk. Quando a distribuição foi compatível com a normalidade, aplicou-se o teste t de Student para comparação de médias entre dois grupos independentes. Nos casos em que a normalidade não foi atendida, optou-se pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, que não pressupõe distribuição normal dos dados.

Para a apresentação gráfica dos resultados, foi utilizada a representação do intervalo de confiança da média, permitindo visualizar a estimativa pontual e a incerteza associada a cada grupo avaliado. Essa abordagem integrada entre estatística descritiva, inferencial e recursos visuais possibilitou uma análise robusta e alinhada às características da amostra estudada. Todas as análises foram realizadas no software Jamovi (2.6.17) e Microsoft Excel 365, 2024.

5.10 Aspectos éticos

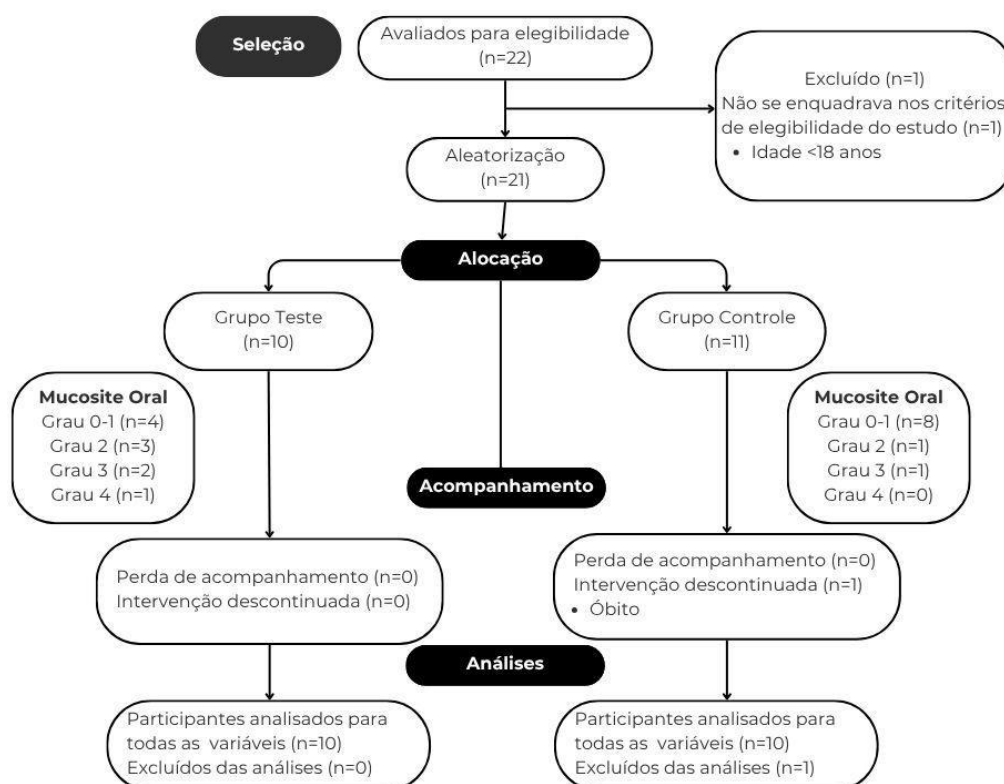
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), sob o parecer consubstanciado nº 6.972.010 e CAAE 80822124.6.0000.0107, tendo como instituição proponente a União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer - UOPECCAN. Todos os participantes e/ou seus responsáveis legais foram informados sobre os objetivos e métodos da pesquisa, sendo a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) condição obrigatória para participação (Apêndice C).

Este estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela legislação vigente, especialmente a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD – Lei nº 13.709/2018). Toda a equipe envolvida comprometeu-se com a confidencialidade das informações dos participantes, assegurando o sigilo dos dados pessoais e clínicos durante todas as etapas da pesquisa, inclusive no processo de divulgação científica e publicação dos resultados.

6. RESULTADOS

Foram analisados para elegibilidade 22 pacientes, internados na unidade de TMO. Destes, 21 foram incluídos. Entretanto, 1 paciente teve a intervenção descontinuada. Desta forma, 20 pacientes finalizaram o seguimento do estudo, conforme Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do ensaio clínico.



Fonte: Autoria própria (2025).

A amostra analisada no presente estudo foi composta por um total de 20 pacientes, cuja distribuição permitiu traçar um perfil clínico e terapêutico abrangente dos indivíduos submetidos a tratamento oncológico com risco de desenvolvimento de mucosite oral. Todos os pacientes (100%) tiveram seus dados considerados válidos para as variáveis de maior relevância para os objetivos da pesquisa, como o número do frasco do colutório utilizado, ocorrência e grau de mucosite, sexo biológico e regime de condicionamento empregado. Com relação ao sexo, a população foi equitativamente distribuída, sendo composta por 8 indivíduos do sexo feminino (40%) e 12 do sexo masculino (60%), demonstrando uma amostra balanceada quanto

ao gênero. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentaram boa tolerância e aceitação ao produto utilizado, sem dificuldades para sua administração.

6.1 Análises Associativas – grupo intervenção

6.1.1 Ocorrência de mucosite e grau de mucosite

Na Tabela 2, a associação entre ocorrência de mucosite e grau de mucosite indica ausência de significância estatística ao nível de 5%. Observa-se, no entanto, que os casos com mucosite se distribuíram entre graus G1 a G4, com maior concentração no G1 (57,1%). Embora a diferença aparente seja relevante em termos percentuais, o pequeno tamanho amostral e a dispersão dos casos entre várias categorias limitam o poder estatístico do teste, impedindo a detecção de uma associação significativa.

6.1.2 Ocorrência de mucosite e sexo

Não houve associação significativa entre o sexo e a ocorrência de mucosite. Verifica-se que todos os indivíduos sem mucosite eram do sexo masculino, enquanto no grupo com mucosite houve predomínio do sexo masculino (57,1%). As proporções, embora distintas, não alcançaram significância devido ao reduzido número de casos e à distribuição não homogênea.

6.1.3 Ocorrência de mucosite e regime de condicionamento

Também não houve relação estatisticamente significativa com a ocorrência de mucosite entre os regimes de condicionamento. Os esquemas LACE (lomustina, citarabina, ciclofosfamida e etoposídeo) e MEL (melfalano) estiveram igualmente representadas nos dois grupos (33,3% sem mucosite e 42,9% com mucosite), e a categoria TG dos tumores germinativos (carboplatina, ciclofosfamida e etoposídeo) foi menos frequente em ambos. A uniformidade proporcional e o tamanho reduzido da amostra explicam o resultado não significativo.

6.1.4 Ocorrência de mucosite e doença de base

Na análise da doença de base, não foi observada associação estatisticamente significativa com a ocorrência de mucosite entre os pacientes com linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo ou tumor germinativo. As diferenças nas proporções entre os diagnósticos, embora presentes, não se mostraram relevantes devido à dispersão entre as categorias e ao número reduzido de casos.

6.1.5 Ocorrência de mucosite e uso de antibióticos

O uso de antibiótico durante a internação hospitalar também não apresentou relação significativa com a mucosite. Apesar de todos os pacientes com mucosite terem recebido antibióticos, a presença de um paciente sem mucosite que não fez uso não foi suficiente para gerar diferença estatística.

6.1.6 Ocorrência de mucosite, internação em UTI e uso de suporte nutricional

As variáveis internação em UTI e uso de nutrição enteral não apresentaram relação com a mucosite, uma vez que todos os pacientes do grupo intervenção permaneceram na mesma categoria (não necessitaram internação em UTI e nem nutrição enteral), impossibilitando análise inferencial.

Nota-se que todos os pacientes que não desenvolveram mucosite não receberam nutrição parenteral, enquanto 57,1% dos pacientes com mucosite receberam. Apesar da diferença percentual, o número reduzido de casos e a distribuição desigual entre grupos não foram suficientes para atingir significância.

Na variável dias de uso de nutrição parenteral/enteral, observado na Tabela 3, o grupo sem mucosite apresentou média de 0,00 dias e desvio padrão nulo, enquanto o grupo com mucosite teve média de 4,71 dias e desvio padrão de 5,71 dias. Os percentis do grupo com mucosite revelam que 25% dos pacientes não utilizaram esse suporte, 50% utilizaram por até 3 dias e 75% por até 7,5 dias. O desvio padrão de 5,71 é maior que a própria média, ou seja, houve grande variação no tempo de utilização, com alguns pacientes usando por poucos dias e outros por períodos mais prolongados. Essa diferença não foi estatisticamente significativa, embora exista uma tendência de maior uso de nutrição parenteral ou enteral no grupo com mucosite.

Por fim, a motivação para o uso de NPT, seja anorexia induzida pelas altas doses de quimioterapia do regime de condicionamento, ou seja, o desenvolvimento de mucosite não apresentou associação estatisticamente significativa. A diversidade de categorias combinada ao tamanho amostral limitado dificultou a obtenção de resultado significativo.

Tabela 2: Associação da ocorrência de mucosite com grau de mucosite, sexo, regime de condicionamento, doença de base, uso de antibiótico, internação em UTI, uso de nutrição enteral/parenteral e motivo do uso de NPT – grupo intervenção.

Ocorrência de mucosite				
	Não (N=3)	Sim (N=7)	Total (N=10)	p-valor*
Grau de mucosite				0,133
G0	3.0 (100.0%)	0.0 (0%)	3.0 (30.0%)	
G1	0.0 (0.0%)	5.0 (71.4%)	5.0 (50.0%)	
G2	0.0 (0.0%)	1.0 (14.3%)	1.0 (10.0%)	
G3	0.0 (0.0%)	1.0 (14.3%)	1.0 (10.0%)	
G4	0.0 (0.0%)	0.0 (0%)	0.0 (0%)	
Sexo				0,475
Feminino	0.0 (0.0%)	3.0 (42.9%)	3.0 (30.0%)	
Masculino	3.0 (100.0%)	4.0 (57.1%)	7.0 (70.0%)	
Regime de condicionamento				1,000
LACE	1.0 (33.3%)	3.0 (42.9%)	4.0 (40.0%)	
MEL	1.0 (33.3%)	3.0 (42.9%)	4.0 (40.0%)	
TG	1.0 (33.3%)	1.0 (14.3%)	2.0 (20.0%)	
Doença de base				1,000
LH	0.0 (0.0%)	2.0 (28.6%)	2.0 (20.0%)	
LNH	1.0 (33.3%)	1.0 (14.3%)	2.0 (20.0%)	
MM	1.0 (33.3%)	3.0 (42.9%)	4.0 (40.0%)	
TG	1.0 (33.3%)	1.0 (14.3%)	2.0 (20.0%)	
Uso de Antibiótico				0,300
Sim	2.0 (66.7%)	7.0 (100.0%)	9.0 (90.0%)	
Não	1.0 (33.3%)	0.0 (0.0%)	1.0 (10.0%)	
Internação UTI				-
Não	3.0 (100.0%)	7.0 (100.0%)	10.0 (100.0%)	
Uso nutrição enteral				-
Não	3.0 (100.0%)	7.0 (100.0%)	10.0 (100.0%)	
Uso nutrição parenteral				0,200
Não	3.0 (100.0%)	3.0 (42.9%)	6.0 (60.0%)	
Sim	0.0 (0.0%)	4.0 (57.1%)	4.0 (40.0%)	
Motivo do uso de NPT				0,300
Anorexia	0.0 (0.0%)	2.0 (28.6%)	2.0 (20.0%)	
Mucosite	0.0 (0.0%)	2.0 (28.6%)	2.0 (20.0%)	
Não se aplica	3.0 (100.0%)	3.0 (42.9%)	6.0 (60.0%)	

***Teste Exato de Fisher**

G0: grau 0; G1: grau 1; G2: grau 2; G3: grau 3; LACE: lomustina, citarabina, ciclofosfamida e etoposídeo; MEL: melfalano; TG: tumor germinativo; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma não Hodgkin; MM: mieloma múltiplo.

Fonte: Autoria própria (2025).

6.1.7 Ocorrência de mucosite e idade

Quanto à idade, observa-se na Tabela 3 que o grupo sem mucosite apresentou média de 46,00 anos e desvio padrão de 17,78 anos, enquanto o grupo com mucosite teve média de 40,43 anos e desvio padrão de 13,81 anos. Os percentis mostram que, no grupo sem mucosite, metade dos pacientes tinha idade igual ou inferior a 52 anos e 75% até 56 anos, enquanto no grupo com mucosite metade tinha até 47 anos e 75% até 48 anos. O desvio padrão de 17,78 no grupo sem mucosite e 13,81 no grupo com mucosite indicam alta variabilidade etária, ou seja, as idades dos pacientes estavam bastante espalhadas em relação às médias, com presença tanto de pacientes mais jovens quanto mais velhos. A idade não se associou de forma relevante à ocorrência da mucosite nesta amostra, não havendo diferença estatisticamente significativa

6.1.8 Tempo para desenvolvimento e duração da mucosite pós-condicionamento

Na Tabela 3, a análise do tempo para desenvolvimento de mucosite pós-condicionamento evidencia a média de 6,57 dias para o grupo intervenção, com desvio padrão de 3,26 dias. Os percentis indicam que 25% dos pacientes desenvolveram mucosite em até 4,5 dias, 50% em até 6 dias e 75% em até 9 dias.

O desvio padrão de 3,26 significa que, em média, os tempos individuais de desenvolvimento diferem aproximadamente três dias da média de 6,57, ou seja, houve variação moderada, com a maioria dos casos ocorrendo próximos da mediana.

O grupo que desenvolveu a condição apresentou média de duração de 7,71 dias, com desvio padrão de 2,63 dias. Os percentis demonstram que 25% dos pacientes tiveram duração de até 6,5 dias, metade até 7 dias e 75% até 9 dias. O desvio padrão de 2,63 significa que os valores individuais se desviaram, em média, pouco mais de dois dias da média de 7,71, ou seja, houve baixa dispersão e a duração foi relativamente uniforme entre os pacientes afetados.

Tabela 3: Associação da ocorrência de mucosite com o tempo para desenvolvimento de mucosite pós condicionamento (dias), duração mucosite (dias), idade (anos) e dias uso nutrição parenteral/enteral – grupo intervenção.

Variáveis contínuas	Ocorrência de mucosite	N	Média	Desvio padrão	Shapiro Wilk	Q1	Median ^a	Q3	P-valor
Tempo para desenvolvimento de mucosite pós condicionamento (dias)	Não	3	0.00	0.00	0,729	0.00	0.00	0.00	0,010*
	Sim	7	6.57	3.26		4.50	6.00	9.00	
Duração mucosite (dias)	Não	3	0.00	0.00	0,144	0.00	0.00	0.00	0,001*
	Sim	7	7.71	2.63		6.50	7.00	9.00	
Idade (anos)	Não	3	46.00	17.78	0,091	39.00	52.00	56.00	0,603*
	Sim	7	40.43	13.81		29.50	47.00	48.00	
Dias uso nutrição parenteral/enteral	Não	3	0.00	0.00	<0,001	0.00	0.00	0.00	0,098* *
	Sim	7	4.71	5.71		0.00	3.00	7.50	

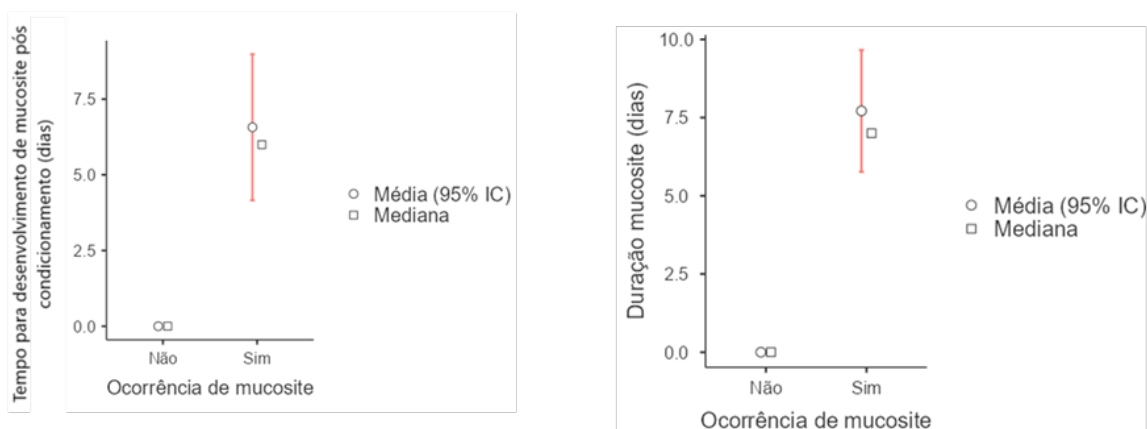
*Teste T Student **Teste U Mann Whitney

Fonte: Autoria própria (2025).

A Figura 2 apresenta, à esquerda, o intervalo de confiança da média do tempo para desenvolvimento de mucosite pós-condicionamento, comparando pacientes sem e com mucosite. Observa-se que no grupo com mucosite a média é de aproximadamente 6,5 dias, com intervalo de confiança que não se sobrepõe ao valor zero, e a mediana próxima de 6 dias. Esse distanciamento entre os grupos, aliado ao intervalo de confiança afastado de zero, é coerente com o p-valor significativo encontrado na Tabela 2, reforçando que pacientes com mucosite tendem a desenvolvê-la vários dias após o condicionamento.

À direita, o gráfico mostra o intervalo de confiança da média da duração da mucosite. No grupo com mucosite a média da duração do quadro é de cerca de 7,7 dias e a mediana próxima de 7 dias, com intervalo de confiança que não se sobrepõe a zero. Esse padrão visual confirma a diferença estatisticamente significativa identificada na Tabela 3, evidenciando que a mucosite, quando presente, se mantém por vários dias, com baixa dispersão em torno da média, como indicado pelo desvio padrão reduzido.

Figura 2: Gráfico do intervalo de confiança da média da associação da ocorrência de mucosite com tempo de desenvolvimento de mucosite pós condicionamento (esquerda) e duração da mucosite (direita).



Fonte: Autoria própria (2025).

6.2 Análises Associativas – grupo controle

6.2.1 Ocorrência de mucosite e grau de mucosite

Na Tabela 4, a análise entre a ocorrência de mucosite e o grau de mucosite apresenta ausência de significância estatística. Observa-se um único paciente sem mucosite, enquanto entre os pacientes com mucosite houve distribuição por todos os graus (G1 a G4), com igual frequência observada nos graus 1 e 2 (33,3% cada). Apesar dessa diferença aparente nas proporções, o número reduzido de casos, especialmente no grupo sem mucosite, limita a detecção de associações significativas, conforme Figura 5.

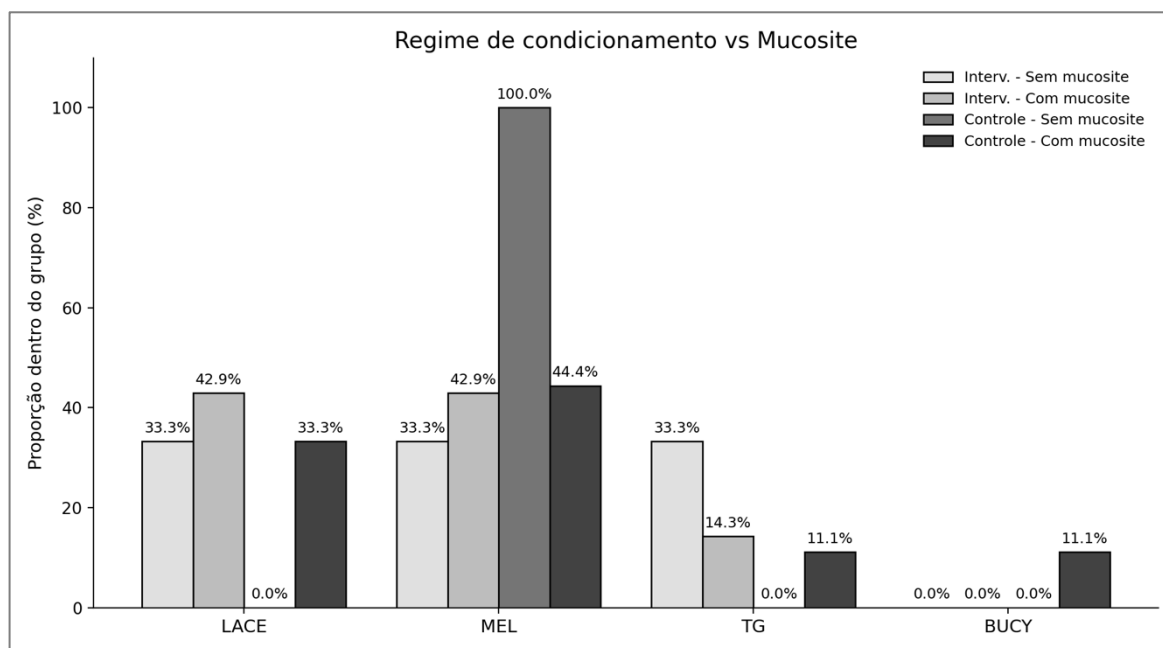
6.2.2 Ocorrência de mucosite e sexo

A variável sexo não evidencia associação estatística com a ocorrência de mucosite. No grupo sem mucosite, o único paciente era do sexo masculino, enquanto entre os pacientes com mucosite houve predominância feminina (55,6%). Essa distribuição, embora diferente em termos percentuais, não se mostrou estatisticamente relevante devido à amostra restrita.

6.2.3 Ocorrência de mucosite e regime de condicionamento

Quando analisados os regimes de condicionamento, observa-se que não houve associação significativa com a ocorrência de mucosite. O paciente sem mucosite recebeu regime MEL, enquanto no grupo com mucosite houve maior frequência também no regime MEL (44,4%), seguido por LACE (33,3%), e menor presença dos regimes BUCY e TG (ambos com 11,1%), conforme Figura 3. A presença de todas as categorias no grupo com mucosite, frente à ausência de variação no grupo sem mucosite, contribui para o resultado não significativo.

Figura 3: Gráfico do percentual de ocorrência de mucosite conforme regime de condicionamento nos grupos intervenção e controle.



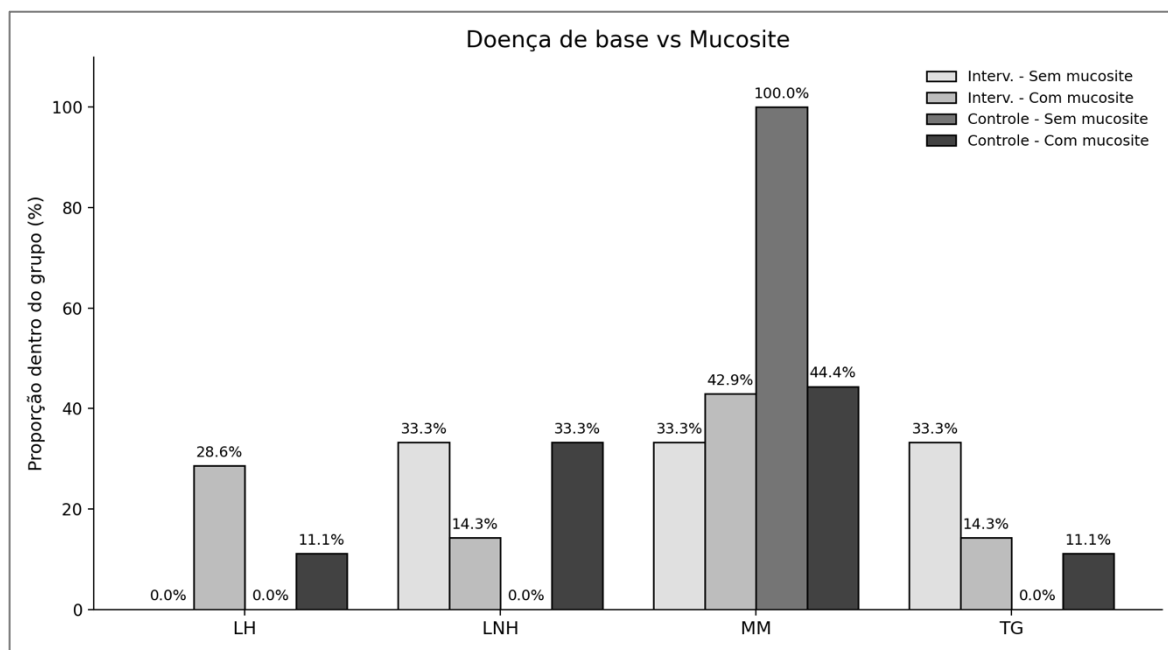
Fonte: Autoria própria (2025).

6.2.4 Ocorrência de mucosite e doença de base

A doença de base (linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo ou tumor germinativo) também ausenta associação estatisticamente significativa. O único paciente sem mucosite possuía diagnóstico de mieloma múltiplo (MM), enquanto no grupo com mucosite as doenças se distribuíram principalmente entre MM (44,4%) e linfoma não Hodgkin

(33,3%), com menor ocorrência de linfoma de Hodgkin e tumores germinativos (ambos 11,1%), conforme Figura 4. A pequena amostra e a alta dispersão entre categorias dificultam a detecção de diferenças relevantes.

Figura 4: Gráfico do percentual de ocorrência de mucosite conforme doença de base nos grupos intervenção e controle.



Fonte: Autoria própria (2025).

6.2.5 Ocorrência de mucosite e uso de antibióticos

O uso de antibióticos foi uniforme, com todos os pacientes de ambos os grupos recebendo o tratamento, impossibilitando cálculo de p-valor e indicando ausência de variabilidade nesta variável. A internação em UTI não mostrou associação significativa. O único paciente sem mucosite não necessitou internação em UTI, e a maioria dos pacientes com mucosite também não foi internada (77,8%), com apenas dois casos (22,2%) com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva.

6.2.6 Ocorrência de mucosite, internação em UTI e uso de suporte nutricional

O uso de nutrição enteral e de nutrição parenteral não apresentou significância estatística. O grupo sem mucosite não necessitou nutrição enteral, e a maioria dos pacientes com mucosite também não utilizou (88,9%). Para a nutrição parenteral, o paciente sem mucosite não utilizou, enquanto 33,3% dos pacientes com mucosite receberam este suporte. As diferenças, embora numéricas, não foram estatisticamente relevantes.

A motivação para o uso de NPT também resultou sem significância estatística. Justifica-se seu uso por anorexia (22,2%) e por mucosite (22,2%). Novamente, a limitação amostral impede a obtenção de evidência estatística robusta.

Na análise da variável dias de uso de nutrição parenteral/enteral, no grupo com mucosite a média foi de 7,11 dias, com desvio padrão elevado de 12,15 dias, mostrado na Tabela 5. Os percentis mostram que 25% dos pacientes não utilizaram nutrição parenteral/enteral e que a mediana (percentil 50) também foi zero, indicando que metade dos pacientes não fez uso desse suporte. O percentil 75 indica que 75% utilizaram por até 11 dias. O desvio padrão de 12,15, maior que a média, evidencia grande variabilidade entre os pacientes, já que alguns não utilizaram NPT/NE, enquanto outros fizeram uso por períodos prolongados. Não houve diferença estatisticamente significativa.

Tabela 4: Associação da ocorrência de mucosite com grau de mucosite, sexo, regime de condicionamento, doença de base, uso de antibiótico, internação em UTI, uso de nutrição enteral/parenteral e motivo do uso de NPT – grupo controle.

Ocorrência de mucosite				p-valor
	Não (N=1)	Sim (N=9)	Total (N=10)	
Grau de mucosite				0,700
G0	1.0(100.0%)	0.0 (0.0%)	1.0 (10.0%)	
G1	0.0 (0.0%)	3.0 (33.3%)	3.0 (30.0%)	
G2	0.0 (0.0%)	3.0 (33.3%)	3.0 (30.0%)	
G3	0.0 (0.0%)	2.0 (22.2%)	2.0 (20.0%)	
G4	0.0 (0.0%)	1.0 (11.1%)	1.0 (10.0%)	
Sexo				1,000
Feminino	0.0 (0.0%)	5.0 (55.6%)	5.0 (50.0%)	
Masculino	1.0(100.0%)	4.0 (44.4%)	5.0 (50.0%)	
Regime de condicionamento				1,000
BUCY	0.0 (0.0%)	1.0 (11.1%)	1.0 (10.0%)	
LACE	0.0 (0.0%)	3.0 (33.3%)	3.0 (30.0%)	
MEL	1.0(100.0%)	4.0 (44.4%)	5.0 (50.0%)	
TG	0.0 (0.0%)	1.0 (11.1%)	1.0 (10.0%)	

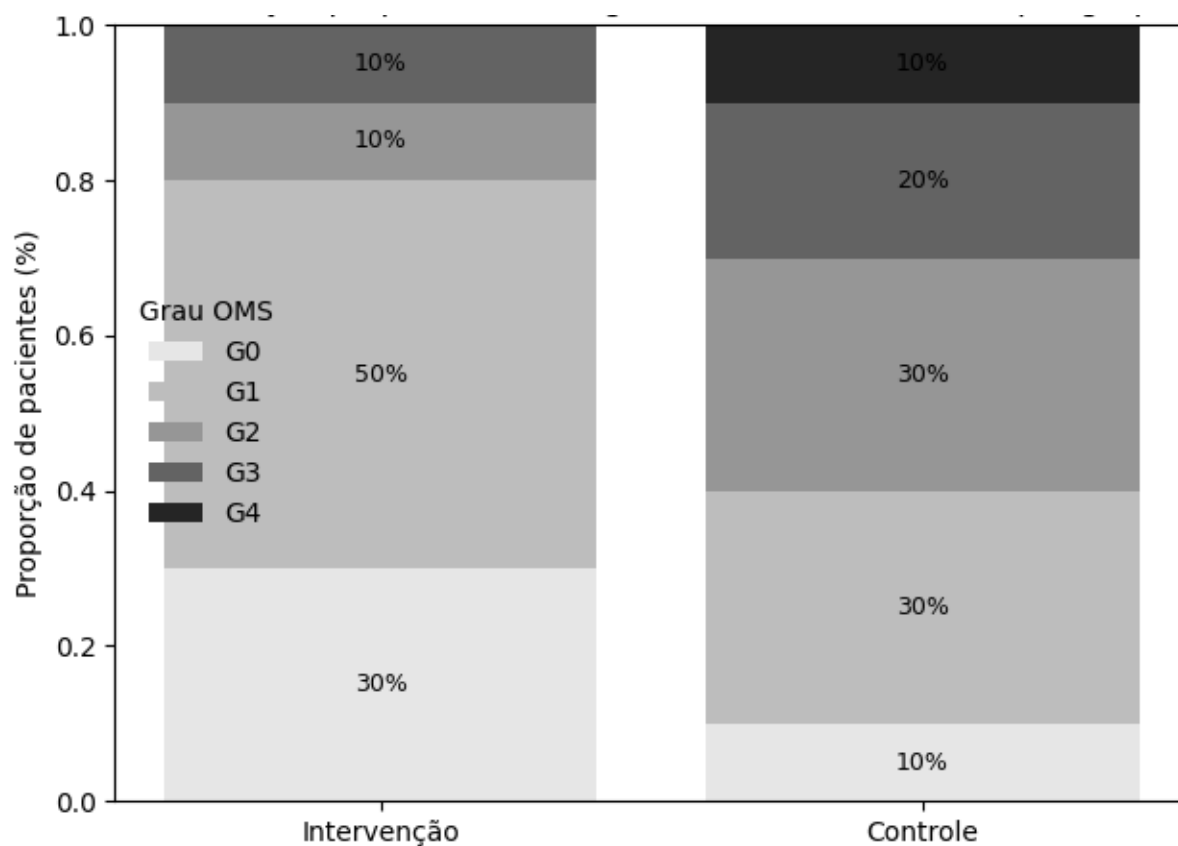
Doença de base				1,000
LH	0.0 (0.0%)	1.0 (11.1%)	1.0 (10.0%)	
LNH	0.0 (0.0%)	3.0 (33.3%)	3.0 (30.0%)	
MM	1.0(100.0%)	4.0 (44.4%)	5.0 (50.0%)	
TG	0.0 (0.0%)	1.0 (11.1%)	1.0 (10.0%)	
Uso de Antibiótico				-
Sim	1.0(100.0%)	9.0(100.0%)	10.0(100.0%)	
Internação				1,000
UTI				
Não	1.0(100.0%)	7.0 (77.8%)	8.0 (80.0%)	
Sim	0.0 (0.0%)	2.0 (22.2%)	2.0 (20.0%)	
Uso nutrição enteral				1,000
Não	1.0 (100.0%)	8.0 (88.9%)	9.0 (90.0%)	
Sim	0.0 (0.0%)	1.0 (11.1%)	1.0 (10.0%)	
Uso nutrição parenteral				1,000
Não	1.0(100.0%)	6.0 (66.7%)	7.0 (70.0%)	
Sim	0.0 (0.0%)	3.0 (33.3%)	3.0 (30.0%)	
Motivo do uso de NPT				1,000
Anorexia	0.0 (0.0%)	2.0 (22.2%)	2.0 (20.0%)	
Mucosite	0.0 (0.0%)	2.0 (22.2%)	2.0 (20.0%)	
Não se aplica	1.0(100.0%)	5.0 (55.6%)	6.0 (60.0%)	

***Teste Exato de Fisher**

G0: grau 0; G1: grau 1; G2: grau 2; G3: grau 3; BUCY: bussulfano e ciclofosfamida; LACE: lomustina, citarabina, ciclofosfamida e etoposídeo; MEL: melfalano; TG: tumor germinativo; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma não Hodgkin; MM: mieloma múltiplo.

Fonte: Autoria própria (2025).

Figura 5: Gráfico da distribuição proporcional dos graus de mucosite, conforme classificação da OMS, por grupo.



Fonte: Autoria própria (2025).

6.2.7 Ocorrência de mucosite e idade

Quanto à idade, o paciente sem mucosite tinha 70 anos, enquanto o grupo com mucosite apresentou média de 49,56 anos e desvio padrão de 14,86 anos. Os percentis do grupo com mucosite indicam que 25% tinham até 43 anos, metade até 55 anos e 75% até 63 anos. O desvio padrão de 14,86 mostra que as idades estavam bastante espalhadas, ou seja, havia pacientes consideravelmente mais jovens e outros mais idosos em relação à média. Há ausência de associação estatisticamente significativa entre idade e ocorrência de mucosite.

6.2.8 Tempo para desenvolvimento e duração da mucosite pós-condicionamento

Na Tabela 5, a análise do tempo para desenvolvimento de mucosite pós-condicionamento mostrou média de 7,22 dias, com desvio padrão de 2,86 dias. Os percentis no grupo com mucosite indicam que 25% desenvolveram a condição em até 6 dias, 50% até 7 dias e 75% até 9 dias. O desvio padrão de 2,86 significa que, em média, o tempo individual de desenvolvimento variou cerca de três dias em relação à média, ou seja, houve variação moderada em torno do valor central.

Na duração da mucosite houve média de 6,89 dias, com desvio padrão de 2,93 dias. Os percentis mostram que 25% tiveram duração de até 5 dias, 50% até 5 dias e 75% até 9 dias, indicando que metade dos casos apresentou duração igual ou inferior a cinco dias, mas alguns se estenderam até nove dias. O desvio padrão de 2,93 significa que a duração variou, em média, cerca de três dias em relação à média, ou seja, a dispersão foi moderada. A diferença entre os grupos ficou próxima do limiar de significância, podendo representar uma tendência, mas sem confirmação estatística robusta.

Tabela 5: Associação da ocorrência de mucosite com o tempo para desenvolvimento de mucosite pós condicionamento (dias), duração mucosite (dias), idade (anos) e dias uso nutrição parenteral/enteral – grupo controle.

Variáveis contínuas	Ocorrência de mucosite	N	Média	Desvio padrão	Shapiro Wilk	Percentis			P-valor
						Q1	Mediana	Q3	
Tempo para desenvolvimento de mucosite pós condicionamento (dias)	Não	1	0.00	-	0,543	0.00	0.00	0.00	0,044*
	Sim	9	7.22	2.86		6.00	7.00	9.00	
Duração mucosite (dias)	Não	1	0.00	-	0,208	0.00	0.00	0.00	0,057*
	Sim	9	6.89	2.93		5.00	5.00	9.00	
Idade (anos)	Não	1	70.00	-	0,315	70.00	70.00	70.00	0,228*
	Sim	9	49.56	14.86		43.00	55.00	63.00	
Dias uso nutrição parenteral/enteral	Não	1	0.00	-	<0,001	0.00	0.00	0.00	0,555* *
	Sim	9	7.11	12.15		0.00	0.00	11.00	

*Teste T Student **Teste U Mann Whitney

Fonte: Autoria própria (2025).

A Figura 3 apresenta o intervalo de confiança da média do tempo para desenvolvimento de mucosite pós-condicionamento. A média foi próxima de 7,2 dias e a mediana de 7 dias, com um intervalo de confiança que não se sobrepõe ao valor zero. A dispersão observada é compatível com o desvio padrão moderado de 2,86 dias descrito na Tabela 5, ou seja, a maior parte dos pacientes desenvolveu mucosite em um intervalo relativamente próximo da média.

Duração da internação (dias)	Intervenção	1	19.7	4.14	0,438	19.3	20.0	20.8	0,654
		0							
	Controle	1	23.1	11.90		16.0	19.0	21.8	
		0							

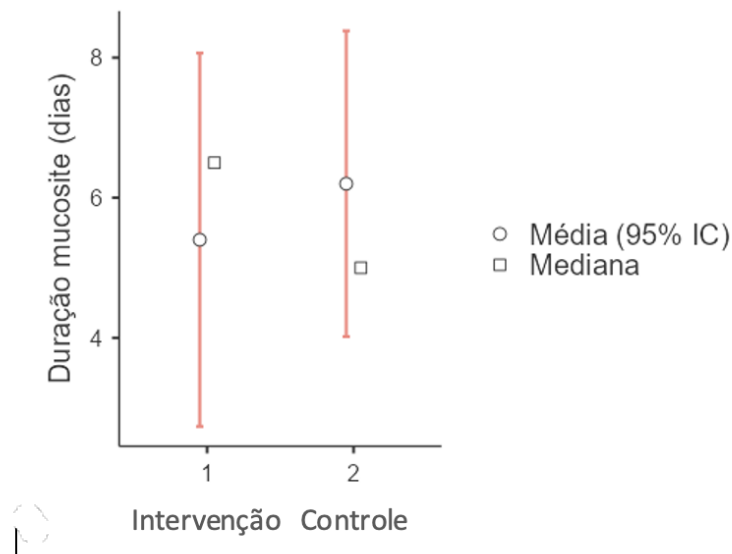
* Teste T Student

Fonte: Autoria própria (2025).

A Figura 4 mostra o intervalo de confiança da média da duração da mucosite, em dias, de acordo com o grupo alocado. Observa-se que, para o grupo intervenção, a média foi de aproximadamente 5,5 dias e a mediana de cerca de 6,5 dias, enquanto no grupo controle a média foi ligeiramente superior, em torno de 6,2 dias, com mediana próxima de 5 dias.

Os intervalos de confiança de ambos os grupos são amplos e apresentam sobreposição considerável, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre eles. Essa sobreposição, aliada à variação relativamente alta observada dentro de cada grupo, indica que o número do frasco não exerceu influência significativa sobre a duração da mucosite, ou seja, não houve diferença estatisticamente relevante entre os grupos.

Figura 7: Gráfico do intervalo de confiança da média da duração de mucosite de acordo com o grupo



Fonte: Autoria própria (2025).

6.4 Comparação entre os grupos intervenção e controle

A análise comparativa entre o grupo intervenção e o grupo controle permite uma apreciação mais abrangente do comportamento clínico da mucosite oral após o condicionamento com regimes quimioterápicos em altas doses, considerando não apenas a ocorrência da condição, mas também seus desdobramentos temporais, funcionais e nutricionais. Embora ambos os grupos apresentem tamanho amostral reduzido, o que limita a potência estatística e o alcance inferencial das conclusões, a comparação detalhada das variáveis coletadas evidencia padrões convergentes e divergentes que, em conjunto, oferecem interpretação integrada da evolução dos pacientes submetidos ao transplante autólogo.

Inicialmente, observa-se que a associação entre a ocorrência de mucosite e o grau de mucosite não alcançou significância estatística em nenhum dos grupos. No grupo intervenção, todos os pacientes sem mucosite foram classificados como G0, enquanto entre aqueles com mucosite houve distribuição entre G1 e G4, com predomínio do grau G1 (57,1%). No grupo controle, houve apenas um paciente sem mucosite, classificado como G0, e entre os pacientes com mucosite a distribuição incluiu igualmente os graus G1 a G4, com maior frequência nos graus 1 e 2 (33,3% em cada grau). Embora essas diferenças numéricas reflitam a evolução esperada da mucosite em cenários clínicos semelhantes, elas não se traduziram em relevância estatística, sobretudo devido à dispersão das categorias e à limitação do número de casos avaliados. Assim, a gravidade da mucosite não demonstrou comportamento distintivo entre os grupos, sugerindo que a intervenção não alterou a distribuição dos graus da condição.

Em relação aos dados demográficos, particularmente o sexo, nenhum dos grupos apresentou associação significativa entre sexo e ocorrência de mucosite. No grupo intervenção, observou-se predomínio masculino tanto entre os pacientes com mucosite (57,1%) quanto entre aqueles sem mucosite. No grupo controle, o único paciente sem mucosite era do sexo masculino, enquanto a maioria dos pacientes com mucosite era feminina (55,6%). Ainda que esses padrões numéricos se apresentem distintos, a ausência de significância estatística, aliada às características amostrais, indica que o sexo não desempenhou papel determinante no desenvolvimento da mucosite em ambos os grupos.

A análise dos regimes de condicionamento também revelou ausência de associação estatística com a ocorrência de mucosite nas duas coortes. No grupo intervenção, os regimes LACE e MEL estiveram igualmente representados entre pacientes com e sem mucosite (33,3% sem mucosite; 42,9% com mucosite), enquanto o regime TG mostrou menor frequência. No grupo controle, o único paciente sem mucosite recebeu MEL como regime de condicionamento, e entre os pacientes com mucosite, MEL também foi o regime mais frequente (44,4%), seguido de LACE (33,3%) e, em menor proporção, dos regimes BUCY e TG (11,1% cada). A

distribuição, apesar de numericamente distinta entre categorias, manteve padrão consistente de ausência de associação. Esse comportamento sugere que, no presente estudo, a escolha do regime de condicionamento não exerceu efeito diferencial sobre o risco de desenvolvimento de mucosite.

A doença de base — linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo e tumores germinativos — também não demonstrou associação significativa com a ocorrência de mucosite. No grupo intervenção, essa variável apresentou ampla dispersão, sem predomínio claro entre aqueles que desenvolveram ou não a condição. No grupo controle, embora o único paciente sem mucosite tivesse mieloma múltiplo, essa diferença não se mostrou relevante frente à distribuição dos diagnósticos entre os pacientes com mucosite (44,4% MM; 33,3% LNH; 11,1% LH; 11,1% TG), reforçando o caráter multifatorial da mucosite e a baixa probabilidade de que o diagnóstico de base, isoladamente, seja um fator determinante.

A ausência de variabilidade nas variáveis uso de antibióticos, internação em UTI e nutrição enteral impossibilitou análise inferencial robusta em ambos os grupos. Os antibióticos foram utilizados por todos os pacientes com mucosite no grupo intervenção, e por todos os pacientes de ambos os grupos no grupo controle. Da mesma forma, nenhum paciente do grupo intervenção necessitou internação em UTI ou nutrição enteral, enquanto no grupo controle esses eventos foram raros. Esse comportamento uniforme reforça a impossibilidade de estabelecer qualquer relação dessas variáveis com a condição avaliada no presente conjunto de dados.

A análise do uso de nutrição parenteral (NPT), entretanto, ainda que não estatisticamente significativa, mostrou padrões contrastantes entre os grupos. No grupo intervenção, nenhum paciente sem mucosite utilizou NPT, enquanto entre aqueles com mucosite o uso atingiu 57,1%, com média de 4,71 dias e desvio-padrão de 5,71 dias, indicando variação moderada no tempo de utilização. No grupo controle, observou-se comportamento mais heterogêneo: apenas um paciente com mucosite utilizou NPT devido à mucosite propriamente dita, enquanto outros utilizaram por anorexia, e metade dos pacientes não fez uso algum, refletido na mediana igual a zero ($P_{50} = 0$). Ainda assim, o percentil 75 (11 dias) revela que alguns pacientes necessitaram de períodos prolongados de suporte nutricional, resultando em média de 7,11 dias e desvio-padrão de 12,15 dias, muito superior ao observado no grupo intervenção. Essa discrepância entre média e desvio-padrão evidencia a heterogeneidade marcante do grupo controle, sugerindo que a mucosite, embora não mais frequente, pode ter tido impacto funcional mais variável na adequação nutricional desses pacientes.

O tempo para desenvolvimento da mucosite pós-condicionamento constitui um dos achados mais consistentes e comparáveis entre os grupos. No grupo intervenção, pacientes com mucosite apresentaram média de 6,57 dias, com desvio-padrão de 3,26 dias, e percentis que indicam início da mucosite em até 4,5 dias (P25), 6 dias (P50) e 9 dias (P75). No grupo controle, a média foi semelhante, 7,22 dias (DP = 2,86), com percentis igualmente alinhados: 6 dias (P25), 7 dias (P50) e 9 dias (P75). Em ambos os grupos, essa variável apresentou significância estatística, sugerindo que o tempo de surgimento da mucosite é um marcador robusto e reproduzível do processo de dano mucoso induzido pelo condicionamento, independentemente da intervenção. A constância desses valores reforça a validade interna desse indicador.

A duração da mucosite apresentou comportamento divergente entre os grupos. No grupo intervenção, a associação entre ocorrência e duração da mucosite foi estatisticamente significativa, com média de 7,71 dias e desvio-padrão de 2,63 dias, refletindo evolução clínica relativamente homogênea. No grupo controle, embora a média (6,89 dias) tenha sido próxima, a maior variabilidade (DP = 2,93 dias) contribuiu para que a análise estatística identificasse apenas tendência, sem alcançar o limiar de significância. A diferença entre variabilidade e dispersão sugere que, no grupo intervenção, a evolução temporal da mucosite foi mais uniforme, enquanto no grupo controle houve maior heterogeneidade, possivelmente associada às variações relacionadas à dieta, suporte nutricional ou resposta inflamatória individual.

Nesse contexto, também foi examinada a duração da internação hospitalar, conforme apresentado na Tabela 6. No grupo intervenção, a média de dias de internação foi de 19,7 dias, com desvio-padrão de 4,14 dias, caracterizando baixa variabilidade e indicando que a maioria dos pacientes permaneceu internada por períodos próximos a 20 dias. No grupo controle, a média foi ligeiramente superior, 23,1 dias, mas acompanhada de um desvio-padrão expressivamente maior (11,90 dias), indicando heterogeneidade substancial no tempo de permanência hospitalar. Os percentis reforçam essa diferença: enquanto no grupo intervenção os valores de Q1, mediana e Q3 concentraram-se entre 19,3 e 20,8 dias, demonstrando distribuição estreita, no grupo controle houve ampla variação, com Q1 de 16 dias, mediana de 19 dias e Q3 de 21,8 dias. Apesar dessa discrepância na dispersão, a diferença entre as médias não foi estatisticamente significativa, indicando que o uso do colutório à base de dióxido de cloro estabilizado não exerceu impacto mensurável sobre o tempo total de internação.

A Figura 4 complementa essa análise ao ilustrar o intervalo de confiança da média da duração da mucosite, em dias, de acordo com o grupo alocado. No grupo intervenção, a média foi de aproximadamente 5,5 dias e a mediana de cerca de 6,5 dias, enquanto no grupo controle a média foi ligeiramente superior, em torno de 6,2 dias, com mediana próxima de 5 dias. A

ampla sobreposição dos intervalos de confiança entre os grupos indica ausência de diferença estatisticamente significativa, corroborando a interpretação de que o número do frasco — isto é, a exposição ou não ao colutório experimental — não influenciou a duração da mucosite. A variabilidade interna observada em ambos os grupos reforça que fatores individuais, e não necessariamente o frasco, explicam as diferenças intragrupais.

Por fim, a idade não demonstrou associação estatisticamente significativa com a ocorrência de mucosite em nenhum dos grupos, apesar da ampla variabilidade etária observada. No grupo intervenção, a média foi de 46 anos entre os pacientes sem mucosite e 40,43 anos entre aqueles com mucosite, com desvios-padrão de 17,78 e 13,81 anos, respectivamente. No grupo controle, o único paciente sem mucosite tinha 70 anos, enquanto os pacientes com mucosite apresentaram média de 49,56 anos e desvio-padrão de 14,86 anos. Essas diferenças observacionais, ainda que numericamente expressivas, não se traduziram em relevância estatística, indicando que, nesta amostra, a idade não desempenhou papel determinante na gênese da mucosite.

Em síntese, a comparação entre os grupos intervenção e controle revela um conjunto de achados que, apesar das limitações amostrais, permite identificar padrões consistentes. O tempo até o desenvolvimento da mucosite destacou-se como o marcador mais robusto, consistente e estatisticamente significativo em ambos os grupos, reforçando seu papel como indicador sensível da evolução pós-condicionamento. A duração da mucosite apresentou significância apenas no grupo intervenção, sugerindo evolução mais uniforme entre esses pacientes. O uso de nutrição parenteral e o tempo de internação apresentaram maior heterogeneidade no grupo controle, embora sem significância estatística, possivelmente refletindo diferenças individuais mais pronunciadas na evolução clínica. As demais variáveis analisadas não demonstraram associação relevante com a ocorrência da mucosite. Consideradas em conjunto, essas evidências apontam para padrões parcialmente convergentes entre os grupos, com diferenças que se manifestam sobretudo na evolução temporal da mucosite e nas necessidades assistenciais, ainda que sem impacto estatístico definitivo no presente estudo.

7. DISCUSSÃO

A mucosite oral (MO) permanece como uma das complicações mais frequentes, dolorosas e clinicamente relevantes em pacientes submetidos ao transplante de medula autólogo. Sua ocorrência decorre do dano epitelial induzido pelos regimes de condicionamento baseados em quimioterapia em altas doses, especialmente naqueles mieloablativos contendo agentes como carboplatina, ciclofosfamida, citarabina, bussulfano, etoposídeo, lomustina e melfalano (BAZARBACHI et al., 2022; ZHANG et al., 2024). A literatura aponta incidências que podem superar 80% nesta população, com impacto substancial sobre alimentação, hidratação, risco de infecções, dor e tempo de internação. Estratégias profiláticas recomendadas por diretrizes internacionais, como a crioterapia oral e a fotobiomodulação (FBM), embora reconhecidas, sofrem limitações de padronização, disponibilidade ou aplicabilidade universal.

Nesse cenário, o dióxido de cloro estabilizado (ClO_2) tem sido considerado um agente promissor pela ação antimicrobiana de amplo espectro, eficácia contra biofilmes e baixo potencial citotóxico (KERÉMI et al., 2020; NOSZTICZIUS et al., 2013). Diferentemente da clorexidina, que apresenta limitações relacionadas à resistência microbiana, pigmentação dentária e desconforto sensorial, o ClO_2 se destaca pelo mecanismo oxidativo seletivo e boa tolerabilidade, características relevantes para pacientes com mucosa sensibilizada e disgeusia durante o TMO (HERCZEGH et al., 2013). Apesar de seu uso difundido em produtos de higiene oral, não há recomendações formais para prevenção de mucosite em populações oncológicas.

O presente ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo teve como objetivo avaliar a eficácia do ClO_2 0,01% na prevenção da mucosite oral e na modificação de seus desfechos clínicos em pacientes submetidos ao TMO autólogo. Ressalta-se que a inclusão dos participantes ocorreu de acordo com a demanda assistencial do serviço, no qual são realizados, em média, aproximadamente dois transplantes autólogos por mês, desde que não haja intercorrências operacionais, como indisponibilidade de insumos, equipamentos ou recursos humanos.

À luz dos resultados obtidos, não foi possível demonstrar eficácia estatística do enxaguante, seja na prevenção da mucosite, no retardo de seu aparecimento ou na redução de sua gravidade. A ocorrência da condição foi semelhante entre intervenção e controle, e o tempo médio para desenvolvimento da mucosite — aproximadamente seis a sete dias após o condicionamento — apresentou comportamento praticamente idêntico entre os grupos, não indicando efeito da intervenção.

Entretanto, alguns achados observacionais merecem consideração. Embora sem significância estatística, os casos de maior gravidade (graus 3 e 4) concentraram-se no grupo controle, ao passo que o grupo intervenção apresentou predominância de casos leves (grau 1). Essa distribuição sugere possível tendência clínica favorável ao grupo intervenção, ainda que insuficiente para sustentar conclusões definitivas. Diante do tamanho reduzido da amostra, tais achados devem ser interpretados com cautela, mas podem ser relevantes como hipótese para estudos subsequentes com maior poder estatístico.

Outro aspecto metodológico que reforça a robustez do estudo diz respeito ao manejo clínico padronizado. Todos os pacientes receberam cuidados preventivos e terapêuticos segundo as diretrizes MASCC/ISOO para mucosite oral.

No tocante às variáveis secundárias, não foram observadas diferenças significativas entre intervenção e controle em relação ao uso de antibióticos, suporte nutricional enteral ou parenteral, ou tempo total de internação. No entanto, padrões observacionais sugerem nuances relevantes. O grupo controle apresentou maior variabilidade no uso de nutrição parenteral e maior dispersão no tempo de internação — ainda que sem significância — indicando que a evolução clínica pode ter sido mais heterogênea e instável nesse grupo. Tais achados, embora inconclusivos, são coerentes com a maior concentração de casos graves no grupo placebo. Os desfechos nutricionais devem ser interpretados com cautela, pois o dióxido de cloro estabilizado, utilizado como enxaguante bucal, apresenta ação tópica predominantemente restrita à cavidade oral. Dessa forma, eventual melhora da mucosite oral pode não se traduzir proporcionalmente em redução da necessidade de sonda enteral ou nutrição parenteral, já que a ingestão alimentar também depende do grau de acometimento orofaríngeo e de outros segmentos mucosos relacionados à deglutição. Assim, o suporte nutricional pode refletir não apenas a condição da mucosa oral, mas também toxicidades extraorais, constituindo potencial fator de confusão na interpretação dos achados.

O tempo de internação é um marcador clínico importante no contexto do TMO, frequentemente prolongado em razão de infecções, toxicidades e suporte intensivo. No presente estudo, o grupo intervenção apresentou média de 19,7 dias de internação, com baixa variabilidade, enquanto o grupo controle apresentou média mais elevada (23,1 dias) e grande dispersão. A ausência de diferença estatística impede conclusões definitivas, mas a discrepância na variabilidade sugere que o grupo controle pode ter experimentado um curso clínico mais oscilante, possivelmente associado à maior gravidade da mucosite e à necessidade de maior suporte nutricional em alguns casos.

Outro ponto discutido na literatura e pertinente a este estudo é a influência do uso concomitante de corticosteroides. Agentes como dexametasona, frequentemente administrados em regimes hematológicos, possuem potente ação anti-inflamatória e podem atenuar sinais clínicos de mucosite, levando à subestimação de sua gravidade (SONIS, 2004; LALLA et al., 2014). Como todos os regimes quimioterápicos de condicionamento incluem o uso de corticosteroides, seu efeito deve ser considerado como potencial fator de confusão, embora esta não tenha sido uma variável analisada no presente estudo.

Quanto ao papel dos antibióticos, embora não tenha sido encontrada associação estatística, observou-se que pacientes que receberam esquemas antibióticos mais extensos também foram aqueles com quadros mais graves de mucosite. A literatura sugere que alterações da microbiota oral podem agravar a inflamação mucosa, e o uso de antibióticos de amplo espectro pode contribuir para disbiose local. Embora a análise conduzida não tenha realizado análises microbiológicas — o que constitui limitação importante — esse achado observacional reforça a necessidade de investigar mais profundamente a interação entre antimicrobianos sistêmicos e mucosite oral.

A correlação entre mucosite grave e necessidade de nutrição parenteral também foi evidente. Pacientes com maior severidade foram aqueles que mais frequentemente necessitaram de suporte nutricional, coerente com o entendimento de que a mucosite compromete substancialmente a alimentação oral. Embora o colutório não tenha reduzido estatisticamente a prevalência do uso de NPT, a menor variabilidade no grupo intervenção pode refletir curso clínico mais uniforme e menos exacerbado.

Embora o presente estudo não tenha incluído análise econômica formal, a relevância de estratégias preventivas para mucosite oral também pode ser compreendida sob a ótica assistencial e operacional. A mucosite está associada a maior consumo de recursos em saúde, e sua prevenção pode repercutir positivamente sobre a necessidade de intervenções de suporte. A fotobiomodulação, reconhecida em diretrizes internacionais, constitui estratégia eficaz em contextos específicos, porém sua implementação demanda equipamento, treinamento e organização logística. Nesse cenário, uma intervenção tópica de fácil administração, como o dióxido de cloro estabilizado, caso tenha sua efetividade confirmada em estudos futuros, poderá representar alternativa adjuvante de menor complexidade operacional e com potencial para racionalização de custos assistenciais. Essa hipótese, contudo, deve ser interpretada com cautela, pois não foram mensurados, no presente estudo, desfechos econômicos específicos (RODRIGUES-OLIVEIRA et. al, 2021; ELAD et al, 2020; PARRA-ROJAS et al, 2024).

Outro aspecto relevante diz respeito à qualidade de vida. Embora este estudo não tenha incluído instrumentos específicos de avaliação, a literatura aponta que a mucosite exerce profundo impacto no bem-estar do paciente, nas funções básicas e no estado emocional. Estudos futuros com escalas validadas, como EORTC QLQ-C30 ou WHOQOL-BREF, poderiam oferecer maior sensibilidade para detectar benefícios clínicos sutis não captados exclusivamente por desfechos biomédicos.

É importante destacar que não há ensaios clínicos randomizados publicados avaliando ClO_2 na prevenção de mucosite em TMO, e apenas um caso clínico foi descrito na literatura nacional (MELLO et al., 2017). Há um ensaio em andamento para pacientes irradiados por câncer de cabeça e pescoço, mas sem resultados publicados até o momento (NCT03602066). Assim, este estudo se destaca como pioneiro em avaliar o uso de colutório à base de dióxido de cloro em pacientes submetidos ao TMO autólogo, oferecendo bases iniciais para pesquisas subsequentes.

Em conjunto, os resultados indicam que, embora o ClO_2 0,01% não tenha demonstrado eficácia estatisticamente significativa, alguns padrões observacionais favoráveis ao grupo intervenção — como menor gravidade, menor necessidade de NPT e menor variabilidade no tempo de internação — sugerem que o produto pode ter potencial clínico a ser explorado. Portanto, estudos futuros devem incluir amostras maiores, avaliação microbiológica detalhada, controle de fatores de confusão como corticosteroides e incorporação de questionários de qualidade de vida, a fim de clarificar o real impacto do enxaguante bucal à base de ClO_2 estabilizado como agente preventivo ou adjuvante na mucosite oral em TMO.

8. CONCLUSÃO

O presente ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo avaliou a eficácia do enxaguante bucal à base de dióxido de cloro (ClO_2) a 0,01% na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Com base nos resultados obtidos, não foi demonstrada eficácia estatisticamente significativa do colutório na prevenção da mucosite oral, no retardo de seu aparecimento ou na redução de sua gravidade, atendendo ao objetivo geral da pesquisa. A ocorrência da mucosite foi semelhante entre os grupos, assim como o tempo para seu desenvolvimento. A gravidade, avaliada pelo sistema de graduação da OMS, também não diferiu de forma significativa. Não foram identificadas correlações entre mucosite e doença de base ou regime de condicionamento, e variáveis clínicas como tempo de internação, uso de antibióticos e necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral igualmente não apresentaram diferenças significativas associadas ao uso de ClO_2 .

Apesar da ausência de significância estatística, destaca-se que os casos de maior gravidade concentraram-se no grupo controle, sugerindo tendência observacional a um perfil clínico ligeiramente mais favorável no grupo intervenção. Tal achado, ainda que insuficiente para sustentar conclusões definitivas, indica possível benefício que merece investigação em estudos futuros com maior tamanho amostral e avaliação microbiológica complementar. Assim, embora o ClO_2 0,01% não tenha demonstrado eficácia estatística na prevenção da mucosite oral nesta amostra, os resultados obtidos fornecem evidências preliminares relevantes e apontam direções promissoras para pesquisas subsequentes, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre estratégias de suporte em transplante autólogo de medula óssea.

REFERÊNCIAS

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **J Natl Cancer Inst.** 1993;85(5):365–76.

Anitha V, et al. Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: a clinical and microbiological study. **Indian J Dent Res.** 2015;26(1):53-6. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.156806>.

Anna H, et al. Tracking of the degradation process of chlorhexidine digluconate and ethylenediaminetetraacetic acid in the presence of hyper-pure chlorine dioxide in endodontic disinfection. **J Pharm Biomed Anal.** 2019;164:360-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.11.005>.

Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbs in oral mucositis. **J Clin Diagn Res.** 2017;11(3):ZE05-ZE11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/21703.9467>.

Bazarbachi AH, et al. Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. **Blood Cancer J.** 2022;12(3). <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00645-1>.

Bell A, Kasi A. Oral mucositis. In: StatPearls [Internet]. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565848>.

Bezinelli LO. O atendimento odontológico no transplante de medula óssea: impacto clínico e econômico [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23148/tde-18082010-143726/publico/LeticiaMelloBezinelli.pdf>.

Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. **J Antimicrob Chemother.** 2009;63 Suppl 1:i36-40. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp081>.

Brown T, Gupta A. Management of cancer therapy-associated oral mucositis. **JCO Oncol Pract.** 2020;16(3). <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00652>.

Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). **Forms instruction manual: hematopoietic cell transplant essential data forms.** Minneapolis (MN): CIBMTR; 2020. <https://www.cibmtr.org>.

Champlin R. **Selection of Autologous or Allogeneic Transplantation.** In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12844>.

Chhina S, et al. A randomized clinical study for comparative evaluation of Aloe Vera and 0.2% chlorhexidine gluconate mouthwash efficacy on de-novo plaque formation. **J Int Soc Prev Community Dent.** 2016;6(3):251-5. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.183109>.

Correa, M. E. P. et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 2449-2456, 2020. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-019-05217-x>.

Elad, S. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, [s. l.], v. 126, n. 19, p. 4423-4431, 2020. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7540329>.

Eubank PLC, et al. Medicinal plants used for the treatment of mucositis induced by oncotherapy: a systematic review. **Support Care Cancer**. 2021;29(11):6981-93. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06247-0>.

Fedorowicz Z, et al. Mouthrinses for the treatment of halitosis. **Cochrane Database Syst Rev**. 2008;(4):CD006701. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006701.pub2>.

Fráter M, et al. In vitro efficacy of different irrigating solutions against polymicrobial human root canal bacterial biofilms. **Acta Microbiol Immunol Hung**. 2013;60(2):187-99. <https://doi.org/10.1556/AMicr.60.2013.2.9>.

Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, et al. Outcome of patients with hematologic malignancies treated with bone marrow transplantation: definition of engraftment and graft failure. **Blood**. 1990;75(3):640-6.

Goultschin J, et al. Use of a metastabilized chlorous acid/chlorine dioxide formulation as a mouthrinse for plaque reduction. **Isr J Dent Sci**. 1989;2(3):142-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2490928>.

Grootveld M, et al. Evidence for the microbicidal activity of a chlorine dioxide-containing oral rinse formulation in vivo. **J Clin Dent**. 2001;12(3):67-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11505963>.

Guarino M, et al. 2023 update on sepsis and septic shock in adult patients: management in the emergency department. **J Clin Med**. 2023;12(9):3188. <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>.

Gupta RK, et al. Preliminary antiplaque efficacy of Aloe Vera mouthwash on 4-day plaque regrowth model: randomized control trial. **Ethiop J Health Sci**. 2014;24(2):139-44. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v24i2.6>.

Herczegh A, et al. Effect of dentin powder on the antimicrobial properties of hyperpure chlorine-dioxide and its comparison to conventional endodontic disinfecting agents. **Acta Microbiol Immunol Hung**. 2014;61(2):209-20. <https://doi.org/10.1556/AMicr.61.2014.2.10>.

Herczegh A, et al. Effectiveness of a high purity chlorine dioxide solution in eliminating intracanal *Enterococcus faecalis* biofilm. **Acta Microbiol Immunol Hung**. 2013;60(1):63-75. <https://doi.org/10.1556/AMicr.60.2013.1.7>.

Jia S, et al. Effect of NaClO and ClO₂ on the bacterial properties in a reclaimed water distribution system: efficiency and mechanisms. **Environ Sci Pollut Res Int**. 2023;30(28):72675-89. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-27456-6>.

Kerémi B, et al. Effects of chlorine dioxide on oral hygiene: a systematic review and meta-analysis. **Curr Pharm Des.** 2020;26(25):3015-25. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200515134450>.

Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic stem cell transplantation. In: StatPearls [Internet]. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.** Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>.

Kuroyama I, Osato S, Ogawa T. The bactericidal effects of an acidified sodium chlorite-containing oral moisturizing gel: a pilot study. **J Oral Implantol.** 2013;39(6):689-95. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00087>.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer.** 2014;120(10):1453-61. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>.

Lilleby, K. et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation,** [s. l.], v. 37, n. 11, p. 1031-1035, 2006. <https://www.nature.com/articles/1705384>.

Luo W, et al. The potential mechanism of low-power water bath ultrasound to enhance the effectiveness of low-concentration chlorine dioxide in inhibiting Salmonella Typhimurium. **Food Chem X.** 2023;20:100901. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100901>.

Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. **Oral Oncol.** 2013;49(4):293-8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.11.008>.

Mello WR, et al. Oral care protocol for oral mucositis in HSCT using stabilized 0.02% chlorine dioxide-based products. **J Bras Transpl.** 2017;20(2):1-81. <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/download/82/72/77>.

Menezes AC, et al. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. **Rev Bras Odontol.** 2014;71(1):35-8. http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722014000100007.

Mohamed NH, et al. Low-level laser therapy versus benzydamine in prevention and treatment of oral mucositis induced by anticancer treatments: clinical and biochemical study. **Braz Dent Sci.** 2022;25(4). <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/21703.9467>.

Moslemi D, et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a review of the current literature. **Radiother Oncol.** 2016;120(1):13-20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.001>.

Noszticzius Z, et al. Chlorine dioxide is a size-selective antimicrobial agent. **PLoS One.** 2013;8(11):e79157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079157>.

Parra-Rojas S, de Paula Eduardo C, Migliorati CA, et al. Assessing the cost-effectiveness of photobiomodulation for oral mucositis in cancer patients. **Biomedicines**. 2024;12(10):2366.

Peruzzo DC, Jandiroba PFCB, Nogueira Filho GR. Use of 0.1% chlorine dioxide to inhibit the formation of morning volatile sulphur compounds (VSC). **Braz Oral Res**. 2007;21(1):70-4. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242007000100012>.

Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. **Support Care Cancer**. 2015;26 Suppl 5:V139-51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>.

Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. **J Exp Clin Cancer Res**. 2020;39:210. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>.

Rodrigues-Oliveira L, Cenci M, de Lima AAS. Direct costs associated with the management of mucositis. **Support Care Cancer**. 2021;29(11):6589-6601.

Sampson MM, Nanjappa S, Greene JN. Mucositis and oral infections secondary to gram negative rods in patients with prolonged neutropenia. **IDCases**. 2017; 9:101-3. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.06.014>.

Schiott CR, Briner WW, Löe H. Two-year oral use of chlorhexidine in man. II. The effect on the salivary bacterial flora. **J Periodontal Res**. 1976;11(3):145-52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1976.tb00062>.

Shah SS, et al. Comparative evaluation of plaque inhibitory and antimicrobial efficacy of probiotic and chlorhexidine oral rinses in orthodontic patients: a randomized clinical trial. **Int J Dent**. 2019:1964158. <https://doi.org/10.1155/2019/1964158>.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol**. 1998;34(1):39-43. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837597000535>.

Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncol**. 2009;45(12):1015-20. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.08.006>.

National Library of Medicine. Study evaluating the role of ClO₂ on mucositis for patients undergoing head/neck radiotherapy. NCT03602066. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602066>.

Talano JA, Cairo MS. Hematopoietic stem cell transplantation: engraftment and graft failure. In: Appelgate K, Haut P, editors. **Hematopoietic stem cell transplantation for the pediatric hematologist/oncologist**. Cham (CH): Springer International Publishing; 2018. p. 109-22.

Valcárcel D, Sánchez-Ortega I, Sureda A. Graft failure. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, editors. **The EBMT handbook: hematopoietic cell transplantation and cellular therapies** [Internet]. 8th ed. Cham (CH): Springer; 2024 [cited 2025 Oct 10]. p. Chapter 41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608339/> doi: 10.1007/978-3-031-44080-9_41.

Van Rhee KP, et al. Impact of mucositis on oral bioavailability and systemic exposure of ciprofloxacin Gram-negative infection prophylaxis in patients with haematological malignancies. **J Antimicrob Chemother.** 2022;77(11):3069-76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp081>.

Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. **Expert Opin Pharmacother.** 2016;17(13):1801-7. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1217993>.

Wang R, et al. Biofilm formation, antimicrobial resistance, and sanitizer tolerance of *Salmonella enterica* strains isolated from beef trim. **Foodborne Pathog Dis.** 2017;14(12):687-95. <https://doi.org/10.1089/fpd.2017.2319>.

WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. **Psychol Med.** 1998;28(3):551–8.

World Health Organization. **WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.** Geneva: WHO; 1979. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf.

Yates R, et al. The comparative effect of acidified sodium chlorite and chlorhexidine mouthrinses on plaque regrowth and salivary bacterial counts. **J Clin Periodontol.** 1997;24:603-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00236>.

Zahid U, et al. A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma. **Curr Hematol Malig Rep.** 2017;12(3):217-26. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0382-1>.

Zhang H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: the Alberta experience. **Can Urol Assoc J.** 2024;18(3):E73-9. <https://doi.org/10.5489/cuaj.8493>.

APÊNDICE

Apêndice A – Instrumento de avaliação

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE DO DIÓXIDO DE CLORO COMO ADJUVANTE À PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA AUTÓLOGO

DATA: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE: _____ IDADE: _____

Nº FRASCO DO COLUTÓRIO: _____

HORÁRIO DA APLICAÇÃO DO COLUTÓRIO: _____

DATA DA COLETA DE SALIVA: _____

ASSINALAR COM X NO CAMPO AO LADO DA GRADUAÇÃO CORRESPONDENTE:

ESCALA DE GRADUAÇÃO DA MUCOSITE ORAL (MO) - WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) 1979		
Grau 0	Sem alterações	
Grau 1	Eritema, irritação, dor	
Grau 2	Eritema, úlceras, pode alimentar-se com sólidos	
Grau 3	Úlceras, requer somente dieta líquida	
Grau 4	Impossível a alimentação oral	

EXAMES LABORATORIAIS:

	DATA		DATA
Hb			
Ht			
Leuco			
Segm			
Bast			
Plaq			

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convido-o a participar da pesquisa: Avaliação da efetividade do dióxido de cloro como adjuvante à prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos à transplante de medula autólogo.

Objetivo: O(a) Sr(a) está sendo convidado a participar deste estudo devido a necessidade de analisarmos a efetividade de um tratamento à base de dióxido de cloro estabilizado para a prevenção da mucosite oral. O objetivo desta pesquisa é avaliar se o tratamento proposto é efetivo na prevenção da mucosite oral e na abreviação de sua duração.

Justificativa: A mucosite oral (MO) é evento observado na quase totalidade dos pacientes submetidos à transplante de medula óssea. O uso de enxaguante oral dióxido de cloro estabilizado a 0,01% atuará como adjuvante na prevenção do desenvolvimento da mucosite ou na redução da sua duração. Este será o primeiro trabalho comparando o uso desta substância nesta população.

Procedimento: Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, o(a) Sr(a) terá uma amostra de saliva coletada. O(a) Sr(a) receberá diariamente, duas vezes ao dia, a solução para higiene oral. Esta poderá ser o placebo ou o enxaguante oral à base de dióxido de cloro estabilizado 0,01%. Este enxaguante será fornecido desde o primeiro dia do condicionamento até a “pega da medula”. O(a) Sr(a) Os pacientes serão instruídos a realizar o bochecho por 1 minuto e fazer gargarejo nos últimos 10 segundos. Após a realização do procedimento, o(a) Sr(a) deverá permanecer por 30 minutos sem ingerir alimentos, bebidas ou drogas orais. Todos os pacientes participantes receberão o protocolo padrão institucional (laserterapia de baixa potência), independente do braço que serão alocados, bem como receberão a limpeza profissional da língua e da cavidade oral, conforme rotina do setor. Você não receberá e não pagará nenhum valor para participar deste estudo, bem como não terá nenhuma despesa decorrente de sua participação.

Desconforto ou riscos: O projeto traz como risco mínimo a perda da confidencialidade dos dados. Porém, os pesquisadores comprometem-se em manter ao máximo o sigilo da pesquisa. O desconforto que poderá vir a ocorrer será o inerente à mucosite oral secundária ao TMO (dores em cavidade oral, disgeusia, odinofagia). Se ocorrer algum transtorno decorrente de sua participação em qualquer etapa desta pesquisa nós, pesquisadores, providenciaremos

acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita. Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, mas decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da Lei, o direito de solicitar a respectiva indenização.

Benefícios: Caso observe-se efeito benéfico da substância na prevenção e controle da mucosite oral, os resultados desta pesquisa caracterizarão benefícios futuros a outros pacientes, pois contribuirão para a criação de novos protocolos para o tratamento da MO. **Ficha de coleta e privacidade:** Os dados do(a) Sr(a). serão anotados em uma ficha que ficará sob responsabilidade dos pesquisadores, com a garantia de sigilo quanto a sua identidade. Os resultados obtidos ficarão aos cuidados dos pesquisadores, e serão utilizados como dados de pesquisa, podendo vir a serem divulgados em artigos e/ou congressos, resguardando-se sempre o sigilo quanto à sua identificação. Serão utilizados códigos de identificação dos participantes, ao invés de dados pessoais como: seu nome ou demais dados. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicá-lo e/ou alterar o tratamento em curso. Será mantido o atendimento padrão, visado pela equipe de Oncologia, Hematologia e Odontologia do Hospital Uopeccan.

Dúvidas: Qualquer dúvida, pergunte quantas vezes necessário, e o(a) sr(a) será esclarecido em qualquer momento da pesquisa. Você poderá entrar em contato com a pesquisadora Juliana Seeber Margraf, telefone (49) 99922-1130. Endereço: Rua Itaquatiras, 769, Bairro Santo Onofre, Cascavel/PR. E-mail: juliana.seeber@uopecan.org.br

Você também pode entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE, responsável por avaliar este estudo. Este Comitê é composto por um grupo de pessoas que atuam para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a função de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você julgue que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com CEP - UNIOESTE através das informações abaixo:

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE. Endereço: Rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel/PR. CEP: 85819-110 - Brasil. Telefone: (83) 3216-7619. Email: cep.prppg@unioeste.br. Horário de Funcionamento: Segunda à sexta-feira das 08:00 às 15:00.

Abandono: Caso não deseje participar da pesquisa ou queira retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, poderá fazê-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ou punição.

Resultado: O(a) Sr(a). poderá ter acesso aos resultados provenientes das análises das suas amostras, caso seja do seu interesse. O resultado obtido na pesquisa não alterará em nada o tratamento e/ou seguimento do(a) Sr(a).

Eu, _____,
RG número _____, abaixo assinado, declaro que consinto participar no trabalho intitulado “AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO DIÓXIDO DE CLORO COMO ADJUVANTE À PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À TRANSPLANTE DE MEDULA AUTÓLOGO” e declaro que fui satisfatoriamente esclarecido e que estou livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa sem que isso implique em prejuízo ao meu tratamento e que não preciso apresentar justificativas para isso. Sei também de todas as informações por mim fornecidas e os resultados obtidos na pesquisa só serão utilizados para divulgação científica em reuniões e revistas científicas. Serei informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato desses poderem mudar meu consentimento em participar da pesquisa. Concordo também em responder às questões contidas no formulário que me foi apresentado. Assim, concordo em participar da pesquisa em questão. Declaro ainda que assinei duas vias do presente Termo de Consentimento e que uma via me foi entregue.

Cascavel/PR, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador responsável:

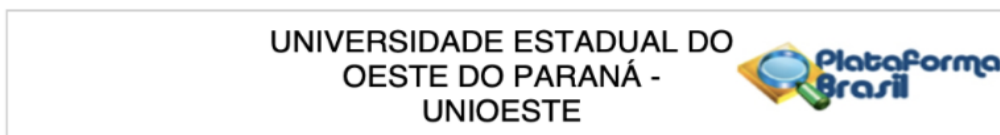
Este formulário foi lido enquanto eu estava presente.

Nome da testemunha: _____

Assinatura: _____

ANEXO

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da efetividade do dióxido de cloro como adjuvante à prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos à transplante de medula autólogo

Pesquisador: Juliana Seeber Margraf

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80822124.6.0000.0107

Instituição Proponente: UNIAO OESTE PARANAENSE DE ESTUDOS E COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.972.010

Apresentação do Projeto:

Estudo duplo-cego randomizado, controlado por placebo. Incluindo 20 a 30 pacientes de ambos os sexos, entre 18-70 anos, submetidos à Transplante de Medula Óssea (TMO) alogênico em um hospital oncológico do Oeste do Paraná. Os pacientes participantes terão amostras de salivas coletadas pelo pesquisador no primeiro dia de atendimento antes da realização do uso do enxaguante bucal ou placebo e no dia da alta hospitalar.. Os pacientes receberão o protocolo padrão institucional. O colutório será administrado duas vezes ao dia. As avaliações

da cavidade oral serão realizadas diariamente, antes e após a administração do enxaguante bucal, utilizando a escala de graduação de mucosite oral da OMS28.

As variáveis avaliadas serão: desenvolvimento ou não de mucosite, o grau de mucosite, tempo até o desenvolvimento de mucosite, duração da mucosite, idade, sexo, regime de condicionamento e doença de base.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

-Avaliar a efetividade do uso de enxaguante bucal à base de dióxido de cloro 0,01%, visto tratar-se de composto já disponível comercialmente nesta concentração, na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos à transplante de medula autólogo em comparação ao placebo.

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 1619

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

CEP: 85.819-110

E-mail: cep.prppg@unioeste.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ -
UNIOESTE**



Continuação do Parecer: 6.972.010

Objetivos Secundários:

- Determinar se o uso de enxaguante bucal à base de dióxido de cloro 0,01% previne contra a MO e/ou promove retardo no seu aparecimento, em comparação ao placebo;
- Analisar a gravidade da mucosite oral, com base no sistema de graduação de mucosite oral da Organização Mundial da Saúde (OMS);
- Examinar o microbioma oral da população do estudo a fim de identificar o perfil microbiano destes pacientes, através de coleta material salivar para futura análise.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O projeto traz como risco mínimo a perda da confidencialidade dos dados. Porém, os pesquisadores comprometem-se em manter ao máximo o sigilo da pesquisa. O desconforto que poderá vir a ocorrer será o inerente à mucosite oral secundária ao TMO (dores em cavidade oral, disgeusia, odinofagia). Se ocorrer algum transtorno decorrente de sua participação em qualquer etapa desta pesquisa nós, pesquisadores, providenciaremos acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita.

Benefícios:

Espera-se observar efeito benéfico da substância na prevenção e controle da mucosite oral, além de redução da dor, do desconforto e da disgeusia, os resultados desta pesquisa caracterizarão benefícios futuros a outros pacientes, pois contribuirão para a criação de novos protocolos para o tratamento da MO.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância para a área de Ciências da Saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os os termos de apresentação obrigatória estão anexados e adequados conforme exigências éticas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequado do ponto de vista ético envolvendo seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 1619

Bairro: UNIVERSITARIO

CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prpgg@unioeste.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ -
UNIOESTE**



Continuação do Parecer: 6.972.010

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2360688.pdf	20/06/2024 08:51:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DISSEERTACAO_PB.pdf	20/06/2024 08:49:50	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DISSEERTACAO_PB.docx	20/06/2024 08:49:41	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Outros	Anexos_unioeste.pdf	20/06/2024 08:42:36	Juliana Seeber Margraf	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PB.pdf	20/06/2024 08:41:52	Juliana Seeber Margraf	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PB.docx	20/06/2024 08:41:41	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2360688.pdf	14/06/2024 15:26:56		Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_AVALIACAO_PB.docx	14/06/2024 15:24:25	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_AVALIACAO_PB.pdf	14/06/2024 15:24:04	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Declaração de concordância	Anuencia.pdf	14/06/2024 15:23:08	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso.pdf	14/06/2024 15:22:41	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PB.pdf	14/06/2024 15:22:12	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DISSEERTACAO_PB.pdf	14/06/2024 15:21:49	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DISSEERTACAO_PB.docx	14/06/2024 15:21:35	Juliana Seeber Margraf	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PB.pdf	14/06/2024 15:21:05	Juliana Seeber Margraf	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PB.docx	14/06/2024 15:20:54	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_PB.pdf	14/06/2024 15:20:42	Juliana Seeber Margraf	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	14/06/2024	Juliana Seeber	Aceito

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 1619

Bairro: UNIVERSITARIO

CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prpgg@unioeste.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ -
UNIOESTE



Continuação do Parecer: 6.972.010

Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	15:19:35	Margraf	Aceito
----------------	--------------------	----------	---------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 29 de Julho de 2024

Assinado por:
Fausto José da Fonseca Zamboni
(Coordenador(a))