

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

VERÔNICA CAROLINE BRITO REIA

**Estudo epidemiológico com antisséptico oral Phtalox® e a relação  
com o quadro clínico de indivíduos que apresentam diagnóstico de  
COVID-19**

BAURU

2022

VERÔNICA CAROLINE BRITO REIA

**Estudo epidemiológico com antisséptico oral Phtalox® e a relação  
com o quadro clínico de indivíduos que apresentam diagnóstico de  
COVID-19**

Dissertação constituída por artigo apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia, Radiologia e Imaginologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

**Versão Corrigida**

BAURU

2022

Brito-Reia, Verônica Caroline

Estudo epidemiológico com antisséptico oral Phtalox® e a relação com o quadro clínico de indivíduos que apresentam diagnóstico de COVID-19/Verônica Caroline Brito Reia. -- Bauru, 2022.

78 p. : il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

**Nota:** A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: *Verônica Caroline Brito Reia*

Data: 21/02/2022

Comitê de Ética da FOB-USP  
Protocolo nº: 39327120.3.0000.5417  
Data: 12/11/2020

## ERRATA

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Universidade de São Paulo  
Faculdade de Odontologia de Bauru  
Assistência Técnica Acadêmica  
Serviço de Pós-Graduação



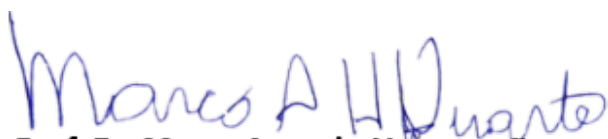
Dissertação apresentada e defendida por  
**VERÔNICA CAROLINE BRITO REIA** e  
aprovada pela Comissão Julgadora em 16 de  
março de 2022.





Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **GISELLE BURLAMAQUI KLAUTAU**  
FCMSCSP

Prof. Dr. **CELSO AUGUSTO LEMOS JÚNIOR**  
FO-USP

Prof. Dr. **ROOSEVELT DA SILVA BASTOS**  
FOB-USP

Prof. Dr. **PAULO SERGIO DA SILVA SANTOS**  
Presidente da Banca  
FOB - USP

  
**Prof. Dr. Marco Antonio Hungaro Duarte**  
Presidente da Comissão de Pós-Graduação  
FOB-USP

 Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 | Bauru-SP | CEP 17012-901 | C.P. 73  
 <https://posgraduacao.fob.usp.br>  
 14 | 3235-8223 / 3226-6097 / 3226-6096  
 [posgrad@fob.usp.br](mailto:posgrad@fob.usp.br)

 [posgraduacaofobusp](#)  
 [@posgradfobusp](#)  
 [fobuspoficial](#)  
 [@Fobpos](#)

---

---

## DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista às minhas maiores inspirações de vida: à Deus, por ser minha Luz, aos meus pais, Claudemyr Reia e Magali de Brito e meu avô, Boris Brito, por serem minha maior fonte de amor e incentivo.

*“Confie em Deus, Ele conhece seu coração, sabe as  
suas lutas e te dará a vitória”  
(Verônica C. Brito Reia)*

---

---

---

---

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, sem Ti Senhor, nada Sou. Obrigada por me segurar nos dias difíceis e me guiar para os melhores caminhos, pois foi através da tua força e do teu poder que eu consegui essa conquista tão importante. Hoje, meu coração está repleto de gratidão e com a tua presença ao meu lado, eu consigo perceber que não existem impossíveis na minha vida.

*“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedido”.*  
*(Provérbios 16:3)*

A minha mãe **Magali de Brito**, minha fonte de inspiração diária. Você tem uma história de vida linda, sua força é surreal e sua batalha diária por me criar exatamente como eu sou hoje, é extraordinária. Obrigada por me ensinar valores e princípios, obrigada por me fazer sonhadora. Hoje eu sei que sonhar é uma dádiva incrível, e realizar sonhos vai muito além do que dizer, é sentir. Obrigada por ser você a minha “assistente de pesquisa”, eu não consegui isso sozinha, eu consegui com você e por você. Obrigada por percorrer a cidade de Uru inteira comigo e ajudar com que eu tenha uma das melhores conquistas da minha vida. Juntas, nós conseguimos, juntas, nós alcançamos 995 pessoas. Hoje eu vejo o quanto valeu cada esforço, o quanto valeu cada dia ensolarado que lá estávamos e o quanto valeu, cada dia chuvoso que não conseguimos percorrer a cidade. Como foi leve caminhar você, como foi bom sentir sua força, dedicação e incentivo. Como era bom ver você me olhando todos os dias dizendo que “sim, eu conseguiria”. E sim mãezinha, hoje estou aqui para te agradecer e dizer que eu consegui. Esse título de Mestre, é nosso! Eu te amo infinitamente e nenhuma palavra será suficiente para expressar tamanho sentimento.

Ao meu pai **Claudemyr Reia**, meu super-herói. Paizinho, obrigada por ter me escolhido, por me dar colo, proteção, amor e educação. Eu sou tão grata a você e ao amor que você tem por nossa família. Eu sei que nunca estarei sozinha tendo você e a mamãe. Obrigada por cuidar tão bem de nós, do **Simba** e do **Nicolas**. Agradeço seu apoio e por sempre me apontar a direção. Obrigada por me ensinar sobre a vida, por me ensinar que tudo tem o tempo certo para acontecer. Por não me deixar nunca desistir dos meus objetivos, mesmo que eles pareçam inalcançáveis. O melhor e maior homem da minha vida, é você, Pai. Eu te amo, de todo coração.

---

---

---

---

Ao meu avô **Boris**, meu avô **Olímpio** (*In memoriam*), e minhas duas avós que infelizmente não tive o privilégio em conhecer, **Verônica** e **Ermelinda** (*In memoriam*). Vô **Boris**, sua pele tem marcas que abrigam histórias de uma vida inteira muito bem vivida, em toda a simplicidade que há, obrigada por compartilhá-las comigo. Aos meus avós falecidos, vocês dormem para sempre nas profundezas do meu coração.

Aos meus primos (as), **Victor Luan**, **Thais Reia** e **Karen Reia**, não consigo me lembrar de um passado que não tenha a participação de vocês. Vocês estão em todas as minhas melhores memórias. O laço sanguíneo que nos une, é forte e intenso, é singelo e sincero. Eu os amo muito, obrigada por fazerem parte da minha vida!

*“O amor é a força mais poderosa que existe.*

*O amor é a fruta de todas as estações”.*

*(Madre Teresa de Calcutá)*

A uma pessoa muito especial, **Guilherme Wrobel Duarte**. Obrigada pela força e por estar comigo nos últimos dias pré-deposito de Dissertação. Por segurar minha mão transmitindo calma e segurança. Obrigada pelo entendimento, aceitação e apoio em quase todas as minhas decisões (rs). É um privilégio ter a oportunidade de conviver com você novamente.

Aos meus amigos (as) de longa data, **Ana Lívia**, **Thaise**, **Thaiza**, **Caroline**, **Phiama** e **Leonardo**. Agradeço a amizade de berço que nos mantém unidos até hoje.

Aos amigos (as) que conheci ao longo da caminhada, **Giovana**, **Nayara**, **Amanda**, **Isadora**, **Sandra**, **Raialle**, **Anna Luiza**, **Maria Verônica**, **Pedro**, **Tiago** e **João**. Agradeço por permitirem com que eu faça parte da vida de vocês e me transmitirem tanto carinho, mesmo que de longe.

Aos amigos (as) que construí na FOB/USP, **Eliezer**, **Gabriel**, **Kerine**, **Letícia** e **Gabriela**. Vocês são fruto de uma das minhas melhores escolhas que foi vir a Bauru fazer Pós-Graduação. É um grande privilégio ter vocês em minha vida. Obrigada por dividirem comigo a intensidade diária da área acadêmica, em breve nós seremos Mestres!!!

Aos meus amigos (as) do Departamento de Estomatologia e Radiologia da FOB/USP, **Raquel**, **Aneliza**, **Patrícia**, **Brena**, **Reyna**, **Mariel**, **Bianca**, **Mariela**, **Milenka**, **Dayanne**, **Caroline**, **Gabriela**, **Vivian**, **Letícia**, **Ludimila**, **Gabriel**, **Aloízio**, **Mailon**, **Bernardo**, **Guilherme** e **Mattheus**. Obrigada pelo convívio, aprendizado e experiências vivenciadas. Vocês fazem parte da minha jornada acadêmica e irei guardá-los sempre em meu coração!

---

---



---

---

A minha querida orientada de Iniciação Científica, **Letícia Abellaneda**. É um prazer ser sua co-orientadora e sua amiga. Nossa sintonia foi desde a primeira reunião e ao mesmo tempo que te oriento e ensino, também aprendo muito com você! Obrigada por confiar em mim e no que eu pude te oferecer academicamente. Saiba que você tem uma amiga para vida toda.

*“A amizade desenvolve a felicidade e reduz o sofrimento,  
duplicando a nossa alegria e dividindo a nossa dor”.*

*(Joseph Addison)*

A minha professora da Graduação, orientadora de Iniciação Científica e grande amiga, **Miriam Grazielle Magro**. Quero agradecer por me apresentar a área acadêmica e me incentivar, mesmo que o caminho fosse árduo a seguir a Docência. Eu amo você e sou grata por me permitir fazer parte da sua vida e por todo aprendizado.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos**. Professor, a primeira palavra a dizer ao senhor é gratidão. Gratidão pelo dia que nos conhecemos na entrada do CPC, gratidão pelo privilégio que é aprender e conviver com o senhor diariamente, gratidão por todas as coisas construtivas que essa caminhada nos proporcionou. O senhor além de ótimo profissional é um excelente ser humano. Claro, a **Marcinha** tem grande parte nisso e eu também quero agradecê-la, pois além de sua esposa é minha grande amiga de Habilitação em Odontologia Hospitalar. O senhor é uma inspiração não só para mim, mas para muitos com quem convive. Um dia, lá no futuro, eu quero olhar para trás e dizer que tudo o que eu me tornei e grande parte das coisas conquistadas foi pelo seu incentivo, pelas portas abertas ao longo do caminho e por sempre dizer “Verônica, lembre-se, você tem que ser melhor que eu” o que é quase impossível (rs), mas ao menos chegar próximo de tudo o que o senhor é e representa para a odontologia e área acadêmica será uma grande honra. Obrigada professor e grande amigo Paulo, minha admiração ao senhor.

Ao **Prof. Dr. Roosevelt da Silva Bastos** e **Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim**, por aceitarem compor minha banca avaliadora do Exame de Qualificação, e agora o prof. Roosevelt também de Defesa da Dissertação. Vocês são grandes inspirações para mim e eu os admiro muito. Obrigada por enriquecerem o meu trabalho e hoje eu conseguir trazer e apresentar estes resultados, no qual tive excelentes considerações e orientações dos senhores. Obrigada pela amizade que construímos, o prof. Buchaim desde a Unimar (Universidade em que fiz minha Graduação) e o prof. Roosevelt, que tive o privilégio de conhecer e conviver na FOB/USP e

---

---

---

---

está sempre disponível e muito disposto a me ensinar. Vocês são grandes exemplos de Docentes, muito obrigada!

A **Profa. Dra. Giselle Burlamaqui Klautau** e o **Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Júnior**, por aceitarem prontamente fazer parte da composição da minha banca avaliadora para Defesa da Dissertação de Mestrado. Muito obrigada, será um grande prazer tê-los neste momento tão importante.

Aos professores (as) do Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia, **Izabel Regina Fischer Rubira-Bullen, Cássia Maria Fischer Rubira, Kellen Cristine Tjioe, Osny Ferreira Júnior, Eduardo Sanches Gonçales e Eduardo Sant'Ana**. Obrigada pelo privilégio em ter aprendido um pouco com cada um de vocês, minha eterna gratidão e admiração.

*“Professores brilhantes ensinam para uma profissão.*

*Professores fascinantes ensinam para a vida”.*

*(Augusto Cury)*

Aos funcionários (as) do Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia, **Alexandre, Roberto, Marco, Fernanda, Luciana, Josieli e Andréia**. Vocês são muito importantes e eu tenho um carinho especial por cada um. Obrigada pela dedicação e disponibilidade. Agradeço imensamente pela convivência.

Aos funcionários (as) do Centro de Pesquisa Clínica (CPC), **Anderson, Sueli, Poliana, Luciana e Marcelo**. Minha primeira família FOB/USP. Eu agradeço de coração todos os dias intensos de 2019 que passamos juntos. Fui tão bem recebida por vocês, que decidi ficar e quero deixar aqui registrado minha gratidão a vocês. Obrigada!

Aos funcionários (as) e colegas do Hospital Estadual de Bauru (HEB), muito obrigada pela convivência e ensinamentos. Aos pacientes do HEB, por olhar nossa equipe com tanto carinho, amor e gratidão.

Aos funcionários da saúde do **Município de Uru**, por todo suporte e disponibilidade com a minha pesquisa. Por se prontificarem no que fosse preciso para atingir a maior parte da população, por se preocuparem com a cidade e com os indivíduos que nela habitam. Muito obrigada, vocês fazem parte dessa conquista.

---

---

---

---

*“Quando você quer alguma coisa, todo o universo  
conspira para que você realize o seu desejo.*

*(Paulo Coelho)*

A empresa TRIALS – Oral Health & Technologies, parceira de nosso estudo e responsável pela doação de todos os antissépticos bucais distribuídos para a população do Município de Uru, representada brilhantemente pelo **Prof. Dr. Fabiano Vieira Vilhena**.

Aos 995 habitantes do **Município de Uru**. Obrigada pela enorme credibilidade e aceitabilidade de participação no estudo. Vocês acreditaram no melhor que a ciência poderia oferecer, vocês acreditaram no melhor que eu pude oferecer. Mesmo sem muitas estratégias, visto que era uma época delicada da pandemia, vocês não duvidaram e me receberam em suas casas com muita gratidão. A ciência salva vidas e sou eternamente grata pelo bem que pude fazer para os habitantes residentes da cidade no qual eu cresci e morei por muitos anos. Sem vocês, nossos resultados não seriam os mesmos e é dessa forma que todos os dias os pesquisadores são incentivados a continuar. Obrigada população Uruense.

*“Seja a mudança que você quer ver no mundo”.*

*(Mahatma Gandhi)*

Aos demais que conviveram comigo ao longo desses anos e colaboraram para o meu crescimento pessoal e profissional. Muito obrigada!

O presente trabalho foi realizado com o apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001.

---

---

---

---

*“A felicidade pode ser encontrada mesmo nas horas mais difíceis,  
se você lembrar de acender a luz”*

***Alvo Dumbledore***

---

---

---

---

## RESUMO

O presente ensaio comunitário quase-experimental, prospectivo e longitudinal tem como objetivo verificar a ação do antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina (ADF) ajustado por fatores sociodemográficos da população participante de um município a partir do diagnóstico confirmado para COVID-19 e tempo de uso da solução; analisar a sobrevida da população em risco e confirmada com diagnóstico de COVID-19 a partir da primeira semana de distribuição do antisséptico bucal; e verificar a redução de risco de COVID-19 em três momentos distintos. A pesquisa foi realizada em um município no interior do Estado de São Paulo contendo 1.251 habitantes. Foram incluídos todos os residentes da zona urbana e rural com até 5 km de distância da cidade, com mais de 10 anos, e excluídos os indivíduos que declararam contraindicações ao uso de antissépticos bucais por razões médicas ou incapacidade de gargarejar e cuspir. A pesquisadora e sua assistente de pesquisa foram a todas as residências dos indivíduos seguindo os critérios de biossegurança e preencheram um questionário estruturado dividido em duas partes: (I) Dados sociodemográficos e (II) Perguntas específicas relacionadas à COVID-19. Posteriormente, os indivíduos receberam dois frascos contendo 600mL de ADF e foram instruídos a utilizar 3mL da solução, alternando entre bochecho/gargarejo durante 1 minuto, de 3 a 5 vezes ao dia, por um período de dois meses. Para comparar as estimativas de redução de risco da doença, foi selecionada uma população controle de outro município demograficamente semelhante, que não recebeu a intervenção com ADF. No município estudado, os indivíduos foram acompanhados por um período de 4 e 6 meses através do sistema eletrônico do Centro de Saúde Municipal e Sistema Estatal de Análise de Dados. Foram realizados testes estatísticos de Regressão Linear Múltipla, Análise de Regressão de Cox e de Risco Relativo (RR). Com um total de 995 indivíduos participantes, o estudo evidenciou os seguintes dados sociodemográficos: indivíduos com grau de instrução ensino médio incompleto, 98/995 ( $p < 0,002$ ), utilizaram o ADF 66,30 vezes mais em relação ao nível superior, e a sobrevida apresentou resultado expressivo em relação ao tempo de uso da solução; cada dia a mais do uso dos ADF pelos indivíduos diminuía as chances de positivar para COVID-19 em 14,1%. Em diferentes momentos de avaliação, o risco de doença entre as duas populações não diferiu significativamente ( $p = NS$ ), enquanto na comparação do município teste com o controle, o risco da doença encontrou-se 54% menor no município teste. O grau de instrução dos indivíduos foi o dado sociodemográfico que apresentou resultado expressivo quanto ao tempo de uso da solução ADF e o fator de proteção foi de 14,1% em relação ao tempo de uso

---

---

---

---

diário, sugerindo que a utilização deste antisséptico estudado pode reduzir a incidência de COVID-19 a nível populacional.

**Palavras-chave:** Doença por Coronavírus-2019. Infecções assintomáticas. Antissépticos bucais. Epidemiologia.

---

---

---

---

## ABSTRACT

### **Epidemiological study with oral antiseptic Phtalox® and the relationship with the clinical condition of individuals who present COVID-19 diagnosis**

The present quasi-experimental, prospective, longitudinal community trial aims to verify the action of oral antiseptic containing phthalocyanine derivative (APD) adjusted by sociodemographic factors of the participant population of a municipality from the confirmed diagnosis for COVID-19 and time of use of the solution; to analyze the survival of the population at risk and confirmed with diagnosis of COVID-19 from the first week of distribution of the oral antiseptic; and to verify the reduction of risk of COVID-19 in three distinct moments. The research was conducted in a municipality in the interior of the state of São Paulo containing 1,251 inhabitants. All residents of urban and rural areas up to 5 km away from the city, older than 10 years, were included, and individuals who declared contraindications to the use of oral antiseptics for medical reasons or inability to gargle and spit were excluded. The researcher and her research assistant went to all the individuals' homes following the biosafety criteria and filled out a structured questionnaire divided into two parts: (I) Sociodemographic data and (II) Specific questions related to COVID-19. Subsequently, the subjects received two bottles containing 600mL of APD and were instructed to use 3mL of the solution, alternating between mouthwash/gargle for 1 minute, 3 to 5 times a day, for a period of two months. To compare the estimates of disease risk reduction, a control population from another demographically similar municipality that did not receive the APD intervention was selected. In the municipality studied, individuals were followed up for a period of 4 and 6 months through the electronic system of the Municipal Health Center and State Data Analysis System. Statistical tests of Multiple Linear Regression, Cox Regression Analysis and Relative Risk (RR) were performed. With a total of 995 participating individuals, the study showed the following sociodemographic data: individuals with incomplete high school education, 98/995 ( $p < 0.002$ ), used the APD 66.30 times more often than those with higher education, and survival showed a significant result in relation to the time of use of the solution; each additional day of APD use by individuals decreased the chances of being positive for COVID-19 by 14.1%. At different times of assessment, the risk of disease between the two populations did not differ significantly ( $p = NS$ ), while comparing the test city with the control city, the risk of disease was 54% lower in the test city. The level of education of the individuals was the sociodemographic

---

---

---

---

data that presented a significant result regarding the time of use of the APD solution and the protection factor was 14.1% in relation to the time of daily use, suggesting that the use of this antiseptic studied can reduce the incidence of COVID-19 at the population level.

**Keywords:** Coronavirus disease-2019. Asymptomatic infections. Mouthwashes. Epidemiology.

---

---



---

---

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

- Figura 1 - Fluxograma da amostra do estudo ..... 32
- Figura 2 - Distribuição dos antissépticos bucais por semana ..... 33
- Figura 3 - Mapa da comunidade regional de saúde de Bauru, municípios teste e controle ..... 45
- Figura 4 - Fluxograma da população de referência ..... 47

### GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Gráfico de sobrevida vs. Tempo de uso dos antissépticos bucais..... 36
- Gráfico 2 - Incidência acumulada por 1.000 habitantes nos municípios teste e controle a cada três semanas epidemiológicas ..... 48

### QUADROS

- Quadro 1 - Gravidade da doença COVID-19..... 21
- 
-

---

---

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Dados sociodemográficos dos participantes do município de Uru em 2020.....	32
Tabela 2	- Perguntas específicas relacionadas a COVID-19 .....	33
Tabela 3	- Regressão Linear Múltipla entre os dados sociodemográficos e o tempo de uso do ADF em dias.....	34
Tabela 4	- Regressão de Cox entre os fatores associados as variáveis independentes.....	35
Tabela 5	- Comparativo de risco da doença COVID-19 entre os municípios de Uru (teste) e Itajú (controle), em cada período avaliado.....	49

---

---

---

---

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

CoV	Coronavírus
CITV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave-2
OMS	Organização Mundial da Saúde
COVID-19	Coronavírus-2019
RNA	Ácido Ribonucleico
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ADF	Antisséptico Bucal Derivado de Ftalocianina
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TALE	Termo de Assentimento
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IDEB	Índice de Desenvolvimento de Educação Básica
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
EPI	Equipamento de Proteção Individual
NS-SEC	Classificação Socioeconômica das Estatísticas Nacionais
RT-PCR	Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa
TR	Teste Rápido
SEADE	Sistema Estatal de Análise de Dados

---

---

---

---

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>ARTIGOS .....</b>	<b>25</b>
2.1	ARTIGO 1 - Uso do antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina em um município brasileiro de pequeno porte populacional: um ensaio comunitário .....	25
2.2	ARTIGO 2 - Protocolo de base populacional de bochecho/gargarejo com virucida derivado da ftalocianina para reduzir o risco de COVID-19: um ensaio comunitário....	43
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>61</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>74</b>

---

---

# **1 INTRODUÇÃO**

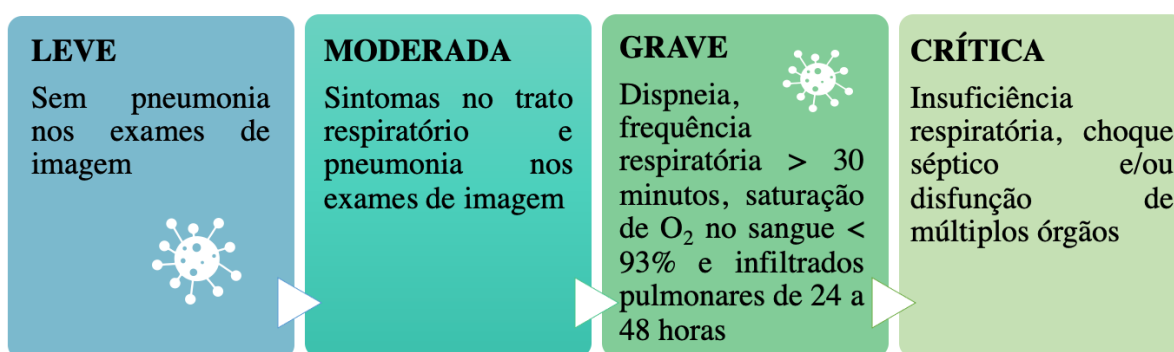
---

---

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a nova pneumonia provocada por coronavírus (CoV) começou a se espalhar em Wuhan, província de Hubei, na China, e rapidamente atingiu outros países [1-3]. Esse conjunto de pneumonia associado a uma nova infecção por CoV foi denominado, inicialmente, novo coronavírus-2019 (CoV-2019) pelas autoridades chinesas e, ao mesmo tempo, de síndrome respiratória aguda grave 2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (CITV), enquanto o agente etiológico ficou conhecido como SARS-CoV-2 [4-5]. Até que a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou oficialmente a doença como coronavírus 2019 (COVID-19) e, em 30 de janeiro de 2020, declarou estado de emergência internacional em saúde pública dada a quantidade de casos e óbitos que aumentavam abruptamente [5]. No Brasil, após um ano da notificação do primeiro caso, foram confirmados mais de 12.227.179 casos de COVID-19, resultando em, aproximadamente, 301.087 óbitos, o que colocou o país como segundo com maior número de óbitos no mundo e terceiro com maior número de casos [5-6]. O estado de São Paulo foi o primeiro a apresentar casos confirmados de COVID-19 em território nacional, levando o governo estadual a promulgar, em 22 de março de 2020, o Decreto nº. 64.881/2020, que dispõe sobre as estratégias de controle de infecções e medidas de prevenção primária, como promoção de saúde e prevenção específica [5].

A gravidade da doença COVID-19 foi subdividida em quatro tipos [7], como consta no Quadro 1, embora muitas infecções por COVID-19 sejam assintomáticas.



Fonte: Elaborado pelo autor

O potencial de espalhamento ocorre pelo trato respiratório, por gotículas, secreções, aerossóis e contato direto, tendo um período de incubação que pode variar, em média, de 1 a 14 dias e período de maior contágio do 3º ao 7º dia. Dessa forma, um período de incubação maior

pode alcançar altas taxas de infecções assintomáticas e subclínicas entre os indivíduos, acarretando aumento de contaminação e transmissão [1, 8].

Considerada como porta de entrada de agentes infecciosos, a cavidade oral está diretamente associada à evolução do vírus SARS-CoV-2, pois, em sua forma anatômica semelhante a uma coroa, contém proteínas que permitem sua adesão a receptores específicos da célula hospedeira [9]. A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) é uma proteína de membrana que atua o como receptor mais comum envolvido nessa relação, estando presente em altas concentrações nos pulmões, células miocárdicas e renais, mas também na mucosa oral, especialmente na língua e glândulas salivares, esta última identificada como reservatório de vírus [3, 10].

Diante dessa situação, os líderes mundiais adotaram planos estratégicos para bloquear a COVID-19 e evitar o colapso no sistema de saúde: uso de máscaras, lavagem das mãos e distanciamento social, em conjunto com o uso de enxaguantes bucais foram recomendados pela OMS como medidas preventivas contra a contaminação e a disseminação do SARS-CoV-2 [11-14]. A recomendação de produtos antivirais de cuidado oral e nasal está associada ao conhecimento de que as infecções respiratórias, tais como a COVID-19, favorecem a adesão e a replicação de agentes patogênicos à mucosa nasal e oral e, conseqüentemente, às vias respiratórias [11]. Estudos mostraram que novas soluções antissépticas para higiene bucal disponíveis no mercado com potencial de controlar infecções bacterianas e virais podem reduzir a carga viral do SARS-CoV-2 quando utilizadas por até 10 segundos se forem executados bochechos/gargarejos com uma frequência de 3 a 4 vezes ao dia, em média [15-17]. Tais soluções contam com a adição de metais, óxidos metálicos e outras nanopartículas, entre elas, a ftalocianina [18].

A ftalocianina é um composto antimicrobiano que age por meio de luz visível causando a destruição seletiva de vírus, bactérias e outros agentes patogênicos, presente na área da saúde com aplicabilidade segura [18] e potencial oxidante de ligação direta ao Ácido Ribonucleico (RNA) do SARS-CoV-2 [19]. Tal potencial permite que possa fornecer uma camada biológica e que seja incorporada em soluções autodesinfetantes, desempenhando papel primordial na prevenção e na transmissão da COVID-19 [18, 20]. Enxaguantes bucais antissépticos contendo o derivado de ftalocianina com princípio de promover autoativação e produção contínua de oxigênio reativo quando em contato com o oxigênio molecular [21] vêm sendo amplamente utilizados, podendo promover melhora clínica e menor gravidade aos doentes positivos para COVID-19 [12-13], acarretando benefícios para a população mundial, que carece de tratamentos preventivos [19].

---

---

O conhecimento insuficiente das infecções assintomáticas e a incapacidade de detecção precoce limitam a descoberta da doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 em estágio inicial, representando, pois, um desafio significativo para o controle e para a interrupção da disseminação [1, 22]. No entanto, diante da pandemia, é urgente o desenvolvimento de produtos eficazes para controlar e/ou reduzir a disseminação de COVID-19, principalmente para indivíduos assintomáticos. Nesse sentido, o objetivo desta dissertação foi verificar a ação do antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina (ADF) ajustado por fatores sociodemográficos da população participante de um município a partir do diagnóstico confirmado para COVID-19 e tempo de uso da solução; analisar a sobrevivência da população em risco e confirmada com diagnóstico de COVID-19 a partir da primeira semana de distribuição do antisséptico bucal; e verificar a redução de risco de COVID-19 em três momentos distintos.



**2 ARTIGOS**

---

---

## 2 ARTIGOS

### 2.1 ARTIGO 1

**Título:** Uso do antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina em um município brasileiro de pequeno porte populacional: um ensaio comunitário

**Autores:**

Verônica Caroline Brito Reia, Fabiano Vieira Vilhena, Heitor Marques Honório, Lucas Marques da Costa Alves, Roosevelt da Silva Bastos, Paulo Sérgio da Silva Santos.

**Resumo**

**Introdução:** Com a confirmação de milhares de casos por COVID-19, o Brasil é considerado um dos países mais atingidos pela pandemia, pondo em xeque a capacidade de resposta do sistema de saúde público. Tal fenômeno, somado às desigualdades socioeconômicas e demográficas das populações, influencia diretamente nas respostas pandêmicas. **Objetivos:** O presente ensaio comunitário quase-experimental, prospectivo e longitudinal tem como objetivo verificar a ação do antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina (ADF) ajustado por fatores sociodemográficos da população participante de um município a partir do diagnóstico confirmado para COVID-19 e tempo de uso da solução, além de analisar a sobrevida da população em risco e confirmada com diagnóstico de COVID-19 a partir da primeira semana de distribuição do antisséptico bucal. **Métodos:** Para indivíduos do município de Uru maiores de 10 anos de idade que aceitaram participar do estudo, foi preenchido um questionário estruturado dividido em duas partes, (I) Dados sociodemográficos e (II) Perguntas específicas relacionadas à COVID-19, antes da distribuição do ADF. Posteriormente, os indivíduos receberam dois frascos contendo 600mL de ADF e foram instruídos a bochechar/gargarejar 3mL da solução com uma frequência de 3 a 5 vezes por dia, por 1 minuto, durante dois meses. As informações foram obtidas do sistema eletrônico do Centro de Saúde Municipal para o acompanhamento dos indivíduos em 15 dias, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 dias. Os dados foram, então, organizados em planilha do Microsoft Office Excel (2016) e analisados através dos testes de Regressão Linear Múltipla e Análise de Regressão de Cox, executados pelos programas The Jamovi Project 2020 (Version 1.2), R Core Team 2019 (Version 3.6) e IBM SPSS (Version 2.1). **Resultados:** Um total de 995 indivíduos participaram do estudo, resultando nos seguintes dados sociodemográficos: grau de instrução ensino médio incompleto, contabilizando 98/995 indivíduos ( $p < 0,002$ ), foi relevante, utilizando o ADF 66,30 vezes mais se comparados aos

---

---

indivíduos com nível superior, e a sobrevida apresentou resultado expressivo em relação ao tempo de uso da solução; cada dia a mais do uso dos ADF pelos indivíduos diminuía as chances de positivarem para COVID-19 em 14,1%. **Conclusão:** O grau de instrução dos indivíduos foi o dado sociodemográfico que apresentou resultado expressivo quanto ao tempo de uso da solução ADF, e o fator de proteção significativo foi de 14,1% em relação ao tempo de uso diário.

**Palavras Chaves:** Doença por Coronavírus-2019. Antisséptico bucal antiviral. Epidemiologia. Ftalocianina.

## **Introdução**

A doença causada pelo coronavírus (CoV), tendo o agente etiológico conhecido por vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), causou uma pandemia mundial por conta da disseminação desenfreada do vírus [1]. Com a confirmação de mais de 12.227.179 de casos e 301.087 mortes por COVID-19 após o período de um ano da primeira notificação da doença, o Brasil é considerado um dos países mais atingidos pela pandemia [1-3], pondo em xeque a capacidade de resposta do sistema de saúde público. O Sistema Único de Saúde (SUS), implementado, em princípio, para atender a todas as questões e gerenciar emergências de saúde pública, não foi suficiente para frear a pandemia no país [3], que, por consequência, foi agravada pelo desentendimento político-institucional entre os entes federativos.

Tal fenômeno, somado às profundas desigualdades socioeconômicas e características demográficas das populações, influencia diretamente nas respostas pandêmicas, que podem variar de diferentes maneiras de acordo com os planos estratégicos implementados pelo governo local e com a resposta dos municípios brasileiros [4], facilitando a propagação da doença. Contudo, pode-se afirmar que medidas bem-sucedidas foram adotadas por governos estaduais brasileiros no intuito de bloquear a contaminação e a disseminação da COVID-19, como atenção à higiene, uso de máscaras e distanciamento social [5-8].

O coronavírus, assim denominado por sua semelhança microscópica a uma coroa, é um vírus envelopado que contém fita simples de Ácido Ribonucleico (RNA) não segmentado, apresentando proteínas com afinidade para adesão a receptores da célula do hospedeiro [9-10]. A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) é um receptor de superfície do hospedeiro

---

---

usado pelo vírus SARS-CoV-2 para adentrar as células que pode ser encontrada em altas concentrações na mucosa oral, atuando como reservatório do vírus [11, 12].

Os modelos de transmissão do SARS-CoV-2 envolvem a forma direta, de pessoa a pessoa, através da inalação de pequenas gotículas, e por contato, estabelecido com as mucosas nasais, orais e oculares. Por esse motivo, a cavidade oral tem ligação direta com o processo evolutivo do vírus, uma vez que as partículas ambientais do ar e expectorações podem ser inaladas e transmitidas pela saliva [13-15].

Entretanto, como o vírus SARS-CoV-2 é vulnerável à oxidação, são recomendados antissépticos bucais contendo agentes oxidantes [8] para atuarem diretamente na cavidade bucal. Entre eles, por possuírem componentes antimicrobianos com ação através da luz visível que causam a destruição seletiva de patógenos, as ftalocianinas estão sendo amplamente recomendadas [16, 17]. Conforme traz a literatura, seu derivado é composto por propriedades oxidantes, tendo como princípio promover a autoativação e a produção contínua de oxigênio reativo quando na presença de oxigênio molecular [16]. Isso traduz-se na capacidade de as moléculas desse composto causarem estresse oxidativo aos microrganismos, levando à sua inativação e bloqueando o crescimento de partículas infecciosas através do contato com os antissépticos bucais no momento do bochecho/gargarejo.

Estudos *in vitro* demonstraram que a utilização dos antissépticos bucais em concentrações não citotóxicas acarretaram inativação da carga viral acima dos 99,9% nos indivíduos analisados [8, 17] bem como diminuição de tempo de internação hospitalar (de 7 para 4 dias), com melhora clínica dos sintomas [6, 16]. Esses resultados levantam a possibilidade da utilização do antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina de ferro como ferramenta coadjuvante contra a COVID-19 para a população mundial, que carece de estudos populacionais que demonstrem que o derivado de ftalocianina é eficaz, efetivo e eficiente.

Diante desse contexto e relacionando-o com as disparidades socioeconômicas e demográficas presentes nas populações do Brasil, o presente ensaio comunitário quase-experimental, prospectivo e longitudinal teve como objetivo verificar a ação do antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina (ADF) ajustado por fatores sociodemográficos da população participante de um município a partir do diagnóstico confirmado para COVID-19 e tempo de uso da solução, além de analisar a sobrevida da população em risco e confirmada com diagnóstico de COVID-19 a partir da primeira semana de distribuição do antisséptico bucal.

---

## **Material e Métodos**

### *Caracterização do Estudo e Parâmetros Éticos*

São Paulo é um estado da federação brasileira dividido em 17 mesorregiões, nas quais a COVID-19 foi disseminada em momentos diferentes, comportando-se de formas distintas. Neste estudo, seguiu-se a mesorregião de Bauru, onde a população urbana residente em Uru foi convidada a participar do ensaio comunitário quase-experimental, prospectivo e longitudinal durante o período de 24 de novembro de 2020 a 30 de abril de 2021, uma vez que essa comunidade teve uma maior incidência de COVID-19 (>50 casos/1.000 habitantes) no início do estudo e pelo suporte oferecido pela autoridade sanitária municipal.

O estudo seguiu prontamente os princípios da Declaração de Helsinque, padrões éticos de experimentação humana e protocolos de biossegurança, com a aprovação do Comitê de Ética de Pesquisa em Humanos (CAAE 39327120.3.0000.5417). Foi também registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-6c9xnw3) e teve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o Termo de Assentimento (TALE) e o de Responsabilidade dos Pais e/ou Responsáveis devidamente assinados após explicações sobre o estudo e concordância dos indivíduos em participar.

### *Características da População de Referência*

A população de Uru constava de 1.251 habitantes de acordo com o último censo, realizado em 2010, sendo estimada uma redução do número de habitantes para 1.153 em 2021, com 70 a 85% destes vivendo em áreas urbanas, com densidade demográfica de 8,51 hab./km<sup>2</sup>, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,712 e população da força de trabalho proporcional dentro de 15-30%. O Índice de Desenvolvimento de Educação Básica (IDEB) na rede pública no ano de 2019 para os indivíduos nos anos iniciais do ensino fundamental foi referente a 6,6 e, para os anos finais, 5,6, em uma escala de 0 a 10. Além disso, o município tem apenas uma estrada de acesso, um centro de saúde público local, duas escolas de ensino fundamental e uma de ensino médio [18].

### *Recrutamento da População e Protocolos de Biossegurança*

Os critérios de elegibilidade para inclusão no estudo foram todos os residentes da zona urbana e zona rural com até 5 km de distância da cidade e com mais de 10 anos de idade. Foram

---

---

excluídos os habitantes que declararam contraindicações ao uso de antissépticos bucais devido a razões médicas ou à incapacidade de gargarejar e cuspir.

A pesquisadora principal e sua assistente de pesquisa, com treinamentos padrões uniformes e parâmetros aceitáveis para executar a parte prática do estudo, foram a todos os domicílios dos habitantes do município de Uru para explicação da pesquisa, preenchimento do questionário estruturado para avaliar o perfil demográfico dos participantes, assinatura do TCLE, TALE, termo de responsabilidade e orientação para uso do bochecho/gargarejo com ADF. Ambas seguiram os critérios de biossegurança estabelecidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), tendo como protocolo o uso de máscara N95 durante todo o percurso e visita nas residências, fornecimento de álcool 70% para antisepsia das mãos e luvas para assinatura de forma segura dos termos aos indivíduos que aceitaram participar. A caneta era higienizada antes e após cada assinatura e a distância de 2 (dois) metros foi mantida entre a pesquisadora e sua assistente com os indivíduos [19]. Não foi oferecido máscara como Equipamento de Proteção Individual (EPI) aos indivíduos participantes do estudo.

#### *Protocolo de Intervenção com Antisséptico Bucal*

Antes da distribuição do ADF e do início do estudo, foi preenchido, para cada participante da pesquisa, um questionário estruturado desenvolvido pela pesquisadora responsável, este dividido em duas partes: (I) Dados sociodemográficos e (II) Perguntas específicas relacionadas à COVID-19.

As informações sociodemográficas incluíram idade, sexo, grau de instrução e ocupação. Quanto ao grau de instrução dos indivíduos, foi subdividido em: 0- sem estudo, 1- ensino fundamental incompleto, 2- ensino fundamental completo, 3- ensino médio incompleto, 4- ensino médio completo e 5- nível superior. Em relação às ocupações, os parâmetros adotados para a subdivisão advieram da Classificação Socioeconômica das Estatísticas Nacionais Britânica (NS-SEC) na versão de três classes: 1- ocupações superiores de gestão, administrativas e profissionais, 2- ocupações intermediárias e 3- ocupações de rotina e manuais [20]. Já as perguntas específicas relacionadas à COVID-19 investigavam: diagnóstico confirmado para COVID-19 (sim ou não); contato com alguém contaminado (sim ou não); se sim, qual o teste realizado para a detecção (Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa - RT-PCR, Teste Rápido de antígeno - TR ou RT-PCR e TR); sintomatologia (sim ou não); se sim, qual a gravidade dos sintomas (leve, moderado, grave, crítico) (Anexo I).

---

---

Após lerem, compreenderem os riscos e objetivos do estudo e assinarem o formulário de consentimento informado, os indivíduos receberam dois frascos contendo 600mL de ADF. Foram instruídos a utilizar 3mL da solução, alternando entre bochecho/gargarejo, durante 1 minuto, em uma frequência de 3 a 5 vezes durante o dia, ao acordar, após o café da manhã, almoço, jantar e antes de dormir (podendo ser escolhido, pelo indivíduo, entre esses períodos, o melhor momento para o uso).

As orientações foram dadas por escrito, com informação adequada para os grupos etários adultos e crianças com mais de 10 anos de idade, além de explicadas pessoalmente pela pesquisadora, acerca de utilizar o antisséptico bucal durante dois meses. Durante o período de utilização do antisséptico bucal, a equipe esteve à disposição da população para eventuais dúvidas quanto à utilização do produto.

#### *Fontes de Dados e Acompanhamento*

O estudo utilizou dados oficiais contidos no sistema eletrônico do Centro de Saúde Municipal para o período de acompanhamento dos indivíduos que participaram. Estes dados, eram inseridos diariamente pela equipe de enfermagem do município no sistema eletrônico. Os dados coletados foram: data de coleta para o teste de COVID-19 a partir de suspeitas, sabendo, dessa forma, se o indivíduo ainda estava em uso do ADF naquele momento, a semana em que ele recebeu o antisséptico bucal e, nos casos de diagnóstico positivo, o tempo que levou até positivar para COVID-19.

Os antissépticos bucais foram distribuídos durante 8 (oito) semanas: 1ª semana (24/11/2020 a 30/11/2020), 2ª semana (01/12/2020 a 07/12/2020), 3ª semana (08/12/2020 a 14/12/2020), 4ª semana (15/12/2020 a 21/12/2020), 5ª semana (22/12/2020 a 28/12/2020), 6ª semana (29/12/2020 a 04/01/2021), 7ª semana (05/01/2021 a 11/01/2021) e 8ª semana (12/01/2021 a 18/01/2021). A contagem do tempo de acompanhamento começou a ser realizada a partir do grupo de indivíduos que recebeu os antissépticos bucais na 1ª semana em 15 dias, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 dias (4 meses), seguindo da mesma forma nas semanas seguintes de distribuição, até o último dia de acompanhamento do grupo que recebeu os antissépticos na 8ª semana.

---

---

### *Análise Estatística*

Os dados foram tabulados e organizados em planilha eletrônica no Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Foi realizada uma análise descritiva dos dados sociodemográficos, das perguntas específicas relacionadas à COVID-19 e dos grupos de indivíduos por semana de distribuição dos antissépticos bucais.

Para saber a estimativa das variáveis independentes de quais fatores sociodemográficos da população de referência influenciaram para que os indivíduos positivassem para COVID-19 a partir do tempo de uso do ADF, foi realizado o teste de Regressão Linear Múltipla nos softwares The Jamovi Project 2020 (Version 1.2) e R Core Team 2019 (Version 3.6). O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

A fim de verificar a sobrevivência da população em risco e com diagnóstico confirmado para COVID-19, foi realizada a Análise de Regressão de Cox através de um modelo hierárquico de Backward de Wald no software IBM SPSS (Version 2.1) (IBM; Armonk, New York, USA). Cada desfecho (indivíduos em risco e com diagnóstico confirmados) foi avaliado em 5 passos: o passo 1 incluiu idade, sexo, grau de instrução, ocupação e tempo de uso da solução; o passo 2, idade, grau de instrução, ocupação e tempo de uso da solução; passo 3, idade, ocupação e tempo de uso da solução; passo 4, idade e tempo de uso da solução; e, no passo 5, tempo de uso da solução. A suposição de riscos proporcionais para os modelos de Cox foi investigada e confirmada graficamente por meio de funções de sobrevivência ao longo do tempo. Todos os resultados baseados em modelos são apresentados com intervalos de confiança de 95%.

As Tabelas de frequência foram utilizadas para verificar possíveis associações entre as variáveis avaliadas.

### **Resultados**

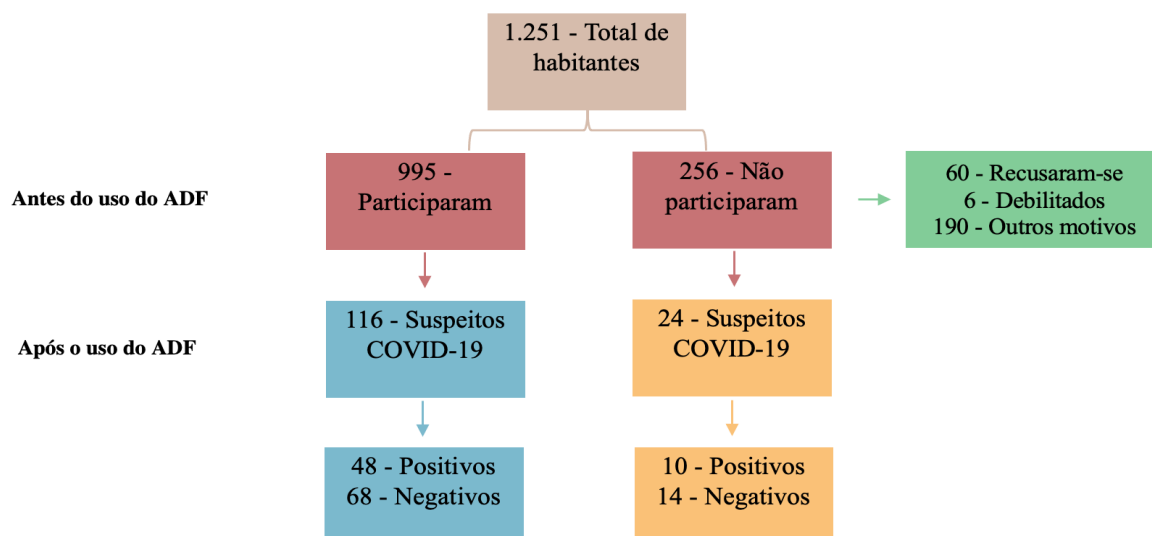
A Figura 1 ilustra o número total de habitantes residentes no município de Uru segundo o censo de 2010 [18], número de indivíduos que participaram do estudo, os respectivos suspeitos após o início do estudo e o resultado dos testes para a confirmação de COVID-19 (positivo ou negativo). O mesmo é indicado para os indivíduos que não participaram do estudo por se recusarem, serem debilitados ou outros motivos, como serem menores de 10 anos de idade ou não abrangerem a quilometragem especificada para a zona rural, de 5 km de distância da cidade.

---

---



Figura 1 - Fluxograma da amostra do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor

Dos 995 (79,5%) indivíduos que aceitaram participar do estudo, 116/995 (11,7%) ficaram suspeitos/em risco após a utilização do ADF, entre os quais 48/116 (41,4%) tiveram diagnóstico confirmado para COVID-19 e 68/116 (58,6%), resultados negativos para COVID-19.

As Tabelas 1 e 2 mostram os dados sociodemográficos dos indivíduos que aceitaram participar e as perguntas específicas relacionadas à COVID-19 antes do início do estudo e previamente ao uso do ADF.

Tabela 1 - Dados sociodemográficos dos participantes do município de Uru em 2020

		Indivíduos que participaram do estudo n = 995 (%)
<b>Sexo</b>	Feminino	512 (51%)
	Masculino	483 (49%)
<b>Grupo etário (em anos)</b>	10-17	115 (12%)
	18-30	153 (15%)
	31-45	266 (27%)
	46-60	240 (24%)
	> 60	221 (22%)
<b>Grau de instrução</b>	Sem estudo	36 (4%)
	Ensino fundamental incompleto	389 (39%)
	Ensino fundamental completo	50 (5%)
	Ensino médio incompleto	98 (10%)
	Ensino médio completo	277 (28%)
<b>Ocupação</b>	Nível superior	145 (14%)
	Superiores de gestão administrativas	31 (3%)
	Intermediárias	132 (13%)
	Rotina e manuais	832 (84%)

Tabela 2 - Perguntas específicas relacionadas à COVID-19

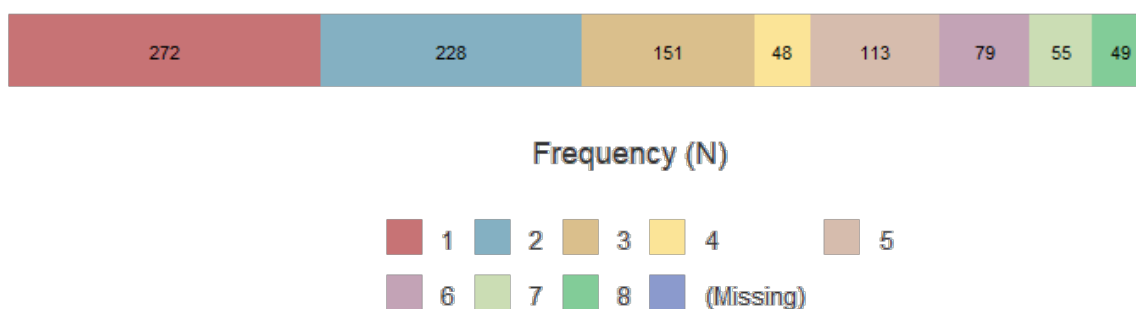
		Indivíduos que participaram do estudo n = 995 (%)
<b>Diagnóstico confirmado para COVID-19?</b>	Sim	86 (9%)
	Não	909 (91%)
<b>Contato com alguém contaminado?</b>	Sim	313 (32%)
	Não	682 (68%)
<b>Se sim para a pergunta anterior, qual o teste realizado para a detecção?</b>	Nenhum	83 (8%)
	RT-PCR	39 (4%)
	TR	163 (17%)
	RT-PCR e TR	28 (3%)
<b>Sintomatologia?</b>	Sim	109 (11%)
	Não	886 (89%)
<b>Se sim para a pergunta anterior, qual a gravidade dos sintomas?</b>	Leve	96 (10%)
	Moderado	13 (1%)
	Grave	0 (0%)
	Crítico	0 (0%)

RT-PCR (Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa); TR (Teste Rápido).

De 995 (79,5%) indivíduos, 512 (51%) eram do sexo feminino e 483 (49%) do sexo masculino. Os grupos etários mais prevalentes no estudo foram indivíduos com idade entre 31 e 45 anos, 266 (27%), seguidos do grupo com idade entre 46 e 60 anos, 240 (24%). O grau de instrução dominante foi o ensino fundamental incompleto, composto por 389 (39%) indivíduos, e as ocupações de rotina e manuais foram citadas por 832 (84%) habitantes do município.

A Figura 2 ilustra a quantidade de grupos de indivíduos por semana de distribuição do ADF. Na 1ª semana, um grupo de 272 (27%) indivíduos recebeu os antissépticos bucais, na 2ª semana, 228 (23%), na 3ª semana, 151 (15%), na 4ª semana, 48 (4%), na 5ª semana, 113 (12%), na 6ª semana, 79 (8%), na 7ª semana, 55 (6%) e na 8ª semana, 49 (5%) indivíduos.

Figura 2 - Distribuição dos antissépticos bucais por semana



Fonte: Elaborado pelo Prof. Dr. Heitor Marques Honório

Em relação aos dados sociodemográficos, os indivíduos com grau de instrução ensino médio incompleto utilizaram o antisséptico bucal 66,30 vezes mais até positivar para COVID-19 do que os indivíduos que possuíam grau de instrução nível superior, apresentando um resultado estatisticamente significativo de 98/995 (10%) ( $p < 0,002$ ). O grau de instrução ensino fundamental incompleto também apresentou um valor expressivo, somando 389/995 (39%) ( $p = 0,003$ ), com os indivíduos utilizando o antisséptico bucal 57,78 vezes mais do que os do grupo com nível superior de estudo, com índice de determinação ( $R^2$ ) de 0,413. Os demais dados sociodemográficos apresentaram valor de  $p = NS$  (Tabela 3).

**Tabela 3** – Regressão Linear Múltipla entre os dados sociodemográficos e o tempo de uso do ADF em dias

Preditor	Estimativa	SE	t	Valor de p	$R^2$	p
Constante	48,739	29,039	1,678	0,102		
<b>Idade</b>	-0,434	0,288	-1,508	0,140		
<b>Sexo</b>						
M – F	-1,300	8,095	-0,161	0,873		
<b>Grau de instrução</b>						
0 – 5	44,720	32,887	1,360	0,182		
1 – 5	<b>57,789</b>	18,473	3,128	<b>0,003</b>	<b>0,413</b>	0,008
3 – 5	<b>66,302</b>	19,663	3,372	<b>0,002</b>		
4 – 5	32,164	16,499	1,949	0,059		
<b>Ocupações</b>						
Intermediárias – Superiores	9,447	27,885	0,339	0,737		
Rotina e Manuais – Superiores	-7,211	31,473	-0,229	0,820		

ADF (antisséptico bucal derivado de ftalocianina); M (masculino); F (feminino); 0 (sem estudo); 1 (ensino fundamental incompleto); 3 (ensino médio incompleto); 4 (ensino médio completo); 5 (nível superior - valor de referência);  $R^2$  (índice de determinação).

A sobrevida desses indivíduos a partir da primeira semana de distribuição do antisséptico bucal, avaliada em relação às variáveis independentes, apresentou um valor expressivo em relação ao tempo de uso da solução (Tabela 4). Dessa maneira, cada dia a mais do tempo de uso dos ADF pelos indivíduos participantes do estudo diminuía as chances de positivarem para COVID-19 em 14,1% [100% - 85,9 (Coef. B do passo 5)].

Tabela 4 – Regressão de Cox entre os fatores associados às variáveis independentes

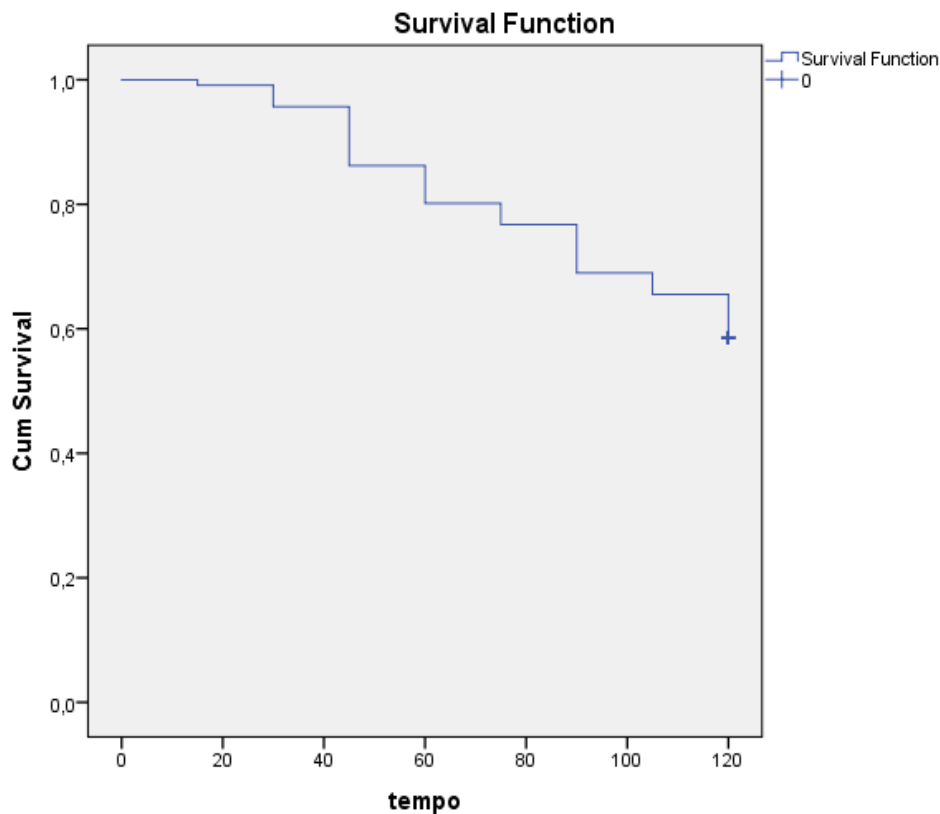
		Sig.	Coef. (B)	95,0% IC do Coef. (B)		
				Maior valor	Menor valor	
Passo 1	Idade	0,826	0,997	0,975	1,021	
	Sexo	0,967	1,013	0,549	1,868	
	Instrução (0)	0,933				
	Instrução (1)	0,806	1,409	0,091	21,908	
	Instrução (2)	0,350	2,410	0,380	15,264	
	Instrução (3)	0,979	0,000	0,000		
	Instrução (4)	0,336	2,622	0,369	18,646	
	Instrução (5)	0,298	2,283	0,482	10,806	
	Ocupação (1)	0,760				
	Ocupação (2)	0,676	1,563	0,192	12,730	
	Ocupação (3)	0,969	0,953	0,086	10,595	
	Tempo de uso	0,000	0,861	0,827	0,896	
	Passo 2	Idade	0,829	0,998	0,976	1,020
Instrução (0)		0,933				
Instrução (1)		0,809	1,392	0,096	20,292	
Instrução (2)		0,349	2,400	0,384	15,023	
Instrução (3)		0,979	0,000	0,000		
Instrução (4)		0,335	2,611	0,371	18,358	
Instrução (5)		0,297	2,279	0,484	10,725	
Ocupação (1)		0,760				
Ocupação (2)		0,673	1,569	0,194	12,684	
Ocupação (3)		0,974	0,961	0,089	10,347	
Tempo de uso		0,000	0,861	0,827	0,896	
Passo 3		Idade	0,681	0,996	0,977	1,015
		Ocupação (1)	0,807			
	Ocupação (2)	0,665	1,585	0,197	12,760	
	Ocupação (3)	0,555	1,856	0,238	14,491	
	Tempo de uso	0,000	0,859	0,825	0,894	
Passo 4	Idade	0,789	0,997	0,979	1,016	
	Tempo de uso	0,000	0,859	0,825	0,894	
Passo 5	<b>Tempo de uso</b>	0,000	<b>0,859</b>	0,825	0,894	

ADF (antisséptico bucal derivado de ftalocianina); Sig (significância); Coef (B) (coeficiente beta); IC (intervalo de confiança).

O Gráfico 1 ilustra a sobrevida em relação ao tempo de uso dos antissépticos bucais em 15 dias, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 dias. No dia 0, a sobrevida dos indivíduos era de 100%, ou seja, nenhum caso positivo para COVID-19, mantendo-se constante nos 15 primeiros dias de uso dos antissépticos bucais. Em 30 dias, a sobrevida era de aproximadamente 90%, em 45 dias, 85% e, em 60 dias, 80%, mantendo-se constante até 75 dias. A sobrevida era de 70% em

90 dias de acompanhamento e, em 105 dias, era de 65%, mantendo-se constante até 120 dias, último dia de acompanhamento do grupo de indivíduos que receberam os antissépticos bucais na 8ª semana de distribuição.

**Gráfico 1** - Gráfico de sobrevida vs. Tempo de uso dos antissépticos bucais



Fonte: Elaborado pelo Prof. Dr. Heitor Marques Honório

## Discussão

O grau de instrução dos indivíduos foi o dado sociodemográfico que apresentou resultado expressivo quanto ao tempo de uso da solução ADF com a sobrevida assegurada, diminuindo as chances de positarem para COVID-19 em 14,1% em relação ao tempo de uso diário do antisséptico bucal, sendo esta a principal conclusão deste estudo. Esse é um resultado promissor, uma vez que este ensaio comunitário quase-experimental foi baseado em medidas de prevenção primária, diante de não ter encontrado estudos para esse perfil epidemiológico na literatura para comparação. De todo modo, estudos demonstraram que a utilização de um ADF em concentrações não citotóxicas pode reduzir a carga viral do SARS-CoV-2 na saliva [8],

atuando como um coadjuvante terapêutico na redução da gravidade e do risco de transmissão da COVID-19 [13, 16, 21-22].

Antes da distribuição dos antissépticos bucais no município estudado, os dados demográficos coletados mostraram que as mulheres foram o sexo dominante no aceite em participar da pesquisa, corroborando com outro estudo de que as mulheres são mais preocupadas com o bem-estar, saúde e melhor qualidade de vida. Em contrapartida, são as que mais sofrem com problemas relacionados à ansiedade, depressão e ao estresse [23]. Diante desse cenário, vale ressaltar que as pandemias raramente atingem todas as etnias, sexo e grupo etário de maneira uniforme, tendo condições e respostas desiguais à COVID-19, que também estão sendo observadas em outros países e estudos [3, 24]. Contudo, este estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo.

Os indivíduos com grau de instrução ensino médio incompleto (10%) e com ensino fundamental incompleto (39%) utilizaram o ADF mais vezes até positivarem para COVID-19 quando comparados aos indivíduos que possuíam grau de instrução nível superior. Dessa forma, fica evidente que 49% da população residente em Uru e participante do estudo seguiram fortemente as orientações de uso do protocolo de bochecho/gargarejo com ADF. Esse é um resultado favorável, visto que é sabido que a saliva é uma importante fonte de transmissão de vírus SARS-CoV-2 durante a pandemia [5-6,13]. Com essa ação antiviral na saliva, conseguiu-se que os indivíduos acreditassem no potencial de ação do antisséptico bucal, indo a favor da ciência. Vale a ressalva de que o estudo foi realizado em uma época na qual a população mundial ainda não tinha acesso às vacinas.

A literatura traz que o TR pode ser usado amplamente em populações como teste de triagem em massa [25] por ser um teste viável e de fácil execução, identificando, assim, muitos casos positivos assintomáticos e/ou que já não estavam mais no período ativo de transmissão. Essa triagem em massa ocorria no município de Uru de três em três meses, sendo que, antes da distribuição dos ADF, 32% dos indivíduos tiveram contato com outro indivíduo que apresentara diagnóstico positivo para COVID-19 e, a partir desse contato, 17% dos indivíduos realizaram o TR. Apesar de saber que o padrão-ouro e o método diagnóstico mais utilizado é o PCR em tempo real (RT-PCR), detectando o RNA viral em espécimes nasofaríngeos, esse teste requer instrumento especializado e equipe treinada para execução, sendo mais demorado [26]. No município estudado, o TR ajudou a identificar casos ativos assintomáticos e/ou indivíduos que positivaram para COVID-19 e não estavam mais no período de transmissão. Com isso, a equipe de saúde poderia pensar em utilizar métodos preventivos, como o uso de ADF avaliado neste estudo.

---

Em relação aos achados associados aos fatores sociodemográficos e a sobrevivência dos indivíduos residentes no município de Uru e participantes do estudo, o tempo de uso do ADF é o único preditor significativo em relação à prevenção e ao controle dos indivíduos de se contaminarem e transmitirem a doença, diminuindo, dessa forma, as chances de terem um diagnóstico positivo para COVID-19. Ao utilizarem o antisséptico bucal por dois meses consecutivos, observou-se que a diminuição das chances de terem casos positivos para COVID-19 era de 14,1% (uso/diário). Tal dado sugere que o uso do ADF foi realizado de maneira constante pela maioria dos indivíduos de acordo com as orientações do início do estudo, e até mesmo os indivíduos que utilizaram de forma intermitente estavam sob a cobertura de alguma prevenção, visto que, após o período de acompanhamento de 120 dias, menos da metade (41,4%) dos indivíduos em risco tiveram diagnóstico confirmado para COVID-19, com uma sobrevivência final de 65%.

No entanto, este estudo tem algumas limitações quanto à metodologia utilizada: a equipe não possuía condições para registrar a utilização do ADF em vezes de uso diário para cada indivíduo, tampouco o número total de membros residentes em cada domicílio. Dessa maneira, variáveis importantes, como saber se a contaminação por COVID-19 ocorrera entre os membros de uma mesma família, moradores da mesma residência, ou de maneira cruzada, não puderam ser coletadas para o controle de possíveis fatores de confusão. A presença de morbidade que incapacitava os indivíduos de realizar bochecho/gargarejo com antissépticos bucais poderia ter interferido no estudo como um viés de seleção da amostra. Outra importante limitação deste estudo é não ter um município controle para comparar as estimativas e resultados. De todo modo, em tal momento delicado da pandemia, era preciso manter o máximo de rigor possível em relação ao isolamento social para diminuir o risco de contaminação durante a pesquisa.

Uma fortaleza deste estudo, por outro lado, é que, mesmo durante a pandemia, os antissépticos bucais foram distribuídos seguindo todos os protocolos de biossegurança [19] em tempo hábil, e os dados diagnósticos com resultados positivos para COVID-19 foram coletados por um sistema eletrônico público do Centro de Saúde Municipal, por meio do qual, a longo prazo, puderam ser comparados com os dados de distribuição e uso do ADF pela população do município durante o estudo. Por fim, a metodologia utilizada permitiu a análise e a identificação de preditores sociodemográficos relevantes em nível populacional para o desenvolvimento de estratégias para a proteção da saúde e prevenção contra a COVID-19. Para futuros estudos, pode-se pensar em um desenho longitudinal com um município servindo de grupo controle e outro de grupo caso, utilizando como método diagnóstico o RT-PCR e um teste placebo, para comparar populações de duas ou mais cidades distintas, com o mesmo perfil demográfico.

---

---

---

## Conclusão

O grau de instrução ensino fundamental incompleto e ensino médio incompleto dos indivíduos foi o dado sociodemográfico que mostrou maior quantidade de indivíduos que aderiram ao uso da solução ADF, e o fator de proteção foi de 14,1% em relação ao tempo de uso diário do antisséptico bucal por eles, diminuindo-se as chances de positivarem para COVID-19.

## Referências

1. WHO - World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update**. [cited 2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> Situation Report-100.
  2. WORLDOMETER. **Coronavirus Cases**. 2020. Available from: [https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/?fbclid=IwAR2w6eAL-6QTY0lqv-KTr2ka1Y\\_\\_t7d720WfKoOfEA9O-ZpVfRWWEhEskfI](https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/?fbclid=IwAR2w6eAL-6QTY0lqv-KTr2ka1Y__t7d720WfKoOfEA9O-ZpVfRWWEhEskfI).
  3. Castro MC, Kim S, Barberia L, *et al*. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. **Science**. [cited 2021 May 21];372(6544):821-826. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abh1558>. doi: 10.1126/science.abh1558.
  4. Barreto ML, Rasella D, Machado DB, Aquino R, Lima D, *et al*. Monitoring and Evaluating Progress towards Universal Health Coverage in Brazil. **PLoS Med.**, [cited 2014 Sep 22];11(9):e1001692. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001692>. doi:10.1371/journal.pmed.1001692.
  5. Kramer A, Eggers M, Hübner NO, *et al*. Virucidal gargling and virucidal nasal spray. **GMS Hyg Infect Control.**, [cited 2021 Jan 18];16:Doc02. Available from: <https://doi.org/10.3205/dgkh000373>. doi: 10.3205/dgkh000373.
  6. Da Fonseca Orcina B, Vilhena FV, Cardoso de Oliveira R, *et al*. A Phthalocyanine Derivate Mouthwash to Gargling/Rinsing as an Option to Reduce Clinical Symptoms of COVID-19: Case Series. **Clin Cosmet Investig Dent.**, [cited 2021 Feb 18];13:47-50. Available from: <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S295423>. doi: 10.2147/CCIDE.S295423.
  7. Orcina B. F & Santos, P.S S S. Oral Manifestation COVID-19 and the Rapid Resolution of Symptoms Post-Phtalox Treatment: a Case Series. **Int. J. Odontostomat.**, [cited 2021];15(1):67-70.
- 
-



- 
- 
8. Santos C, da Fonseca Orcina B, Brito Reia VC, *et al.* Virucidal Activity of the Antiseptic Mouthwash and Dental Gel Containing Anionic Phthalocyanine Derivative: In vitro Study. **Clin Cosmet Investig Dent.**, [cited 2021 Jun 28];13:269-74. Available from: <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S315419>. doi: 10.2147/CCIDE.S315419.
  9. Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med.**, [cited 2020 Feb 20];382(8):727-733. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
  10. Meng L, Hua & Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. **J. Dent. Res.**, [cited 2020 May];99(5):481-7. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034520914246>. doi: 10.1177/0022034520914246.
  11. Wu F, Zhao S, Yu B, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, [cited 2020 Feb 3];579:265-269. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
  12. Yan R, Zhang Y, Li Y, *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, [cited 2020 Mar 27];367(6485):1444-8. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>. doi: 10.1126/science.abb2762.
  13. Carrouel F, Conte MP, Fisher J, *et al.* COVID-19: A Recommendation to Examine the Effect of Mouthrinses with  $\beta$ -Cyclodextrin Combined with Citrox in Preventing Infection and Progression. **J Clin Med.**, [cited 2020 Apr 15];9(4):1126. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9041126>. doi: 10.3390/jcm9041126.
  14. Peng X, Xu X, Li Y, *et al.* Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. **Int J Oral Sci.**, [cited 2020 Mar 3];12:9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>. doi: 10.1038/s41368-020-0075-9.
  15. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. **J Med Virol.**, [cited 2020 May];92(5):479-490. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>. doi: 10.1002/jmv.25707.
  16. Da Silva Santos PS, da Fonseca Orcina B, Machado RRG. *et al.* Beneficial effects of a mouthwash containing an antiviral phthalocyanine derivative on the length of hospital stay for COVID-19: randomised trial. **Sci Rep.**, [cited 2021 Oct 7];11(1):19937. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99013-5>. doi: 10.1038/s41598-021-99013-5.
  17. Teodoro G, Santos C, Campos MA, *et al.* PHTALOX® Antimicrobial Action and Cytotoxicity: in vitro Study. **J Dent Res.**, 99(Spec Iss A): abstract number, 0839, 2020 IADR/AADR/CADR General Session (Washington, D.C., USA).
- 
-

18. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico**. Uru. Itaju, 2020. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/uru/panorama>.
  19. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. **Quarantine & Isolation**. [cited 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/quarantine-isolation.html>.
  20. NS-SEC - The National Statistics Socio-economic classification. **Analytic classes and operational categories**. [cited 2021]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/methodology/classificationsandstandards/otherclassifications/thenationalstatisticsocioeconomicclassificationnssecrebasedonsoc2010>.
  21. Da Silva Santos PS, da Fonseca Orcina B, da Costa Alves LM, *et al.* A Recommendation of PHTALOX® Mouthwash for Preventing Infection and Progression of COVID-19. **Acta Scient Dent Sci.**, [cited 2020 Nov 27];4(12):111-2. Available from: <https://doi.org/10.31080/ASDS.2020.04.0991>. doi: 10.31080/ASDS.2020.04.0991.
  22. Vilhena FV, Brito Reia VC, da Fonseca Orcina B, *et al.* The use of antiviral Phthalocyanine mouthwash as a preventive measure against COVID-19. **GMS Hyg Infect Control.**, [cited 2021 Jul 9];16:Doc24. Available from: <https://doi.org/10.3205/dgkh000395>. doi: 10.3205/dgkh000395.
  23. Thapa SB, Mainali A, Schwank SE, Acharya G. Thapa SB, Mainali A, Schwank SE, Acharya G. Maternal mental health in the time of the COVID-19 pandemic. **Acta Obstet Gynecol Scand.** [cited 2020 May 6];99(7):817-818. Available from: <https://doi.org/10.1111/aogs.13894>. doi:10.1111/aogs.13894.
  24. Ahmed F, Ahmed N, Pissarides C, Stiglitz J. Why inequality could spread COVID-19. **Lancet Public Health.** [cited 2020 May];5(5):e240. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30085-2). doi:10.1016/S2468-2667(20)30085-2.
  25. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, *et al.* Evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen Detection Test Device for the Screening of Patients with COVID-19. **J Clin Microbiol.**, [cited 2021 Jan 21];59(2):e02589-20. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.02589-20>. doi:10.1128/JCM.02589-20.
  26. Corman VM, Landt O, Kaiser M, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Euro Surveill.** [cited 2020 Jan 23];25(3):2000045. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
-

## 2.2 ARTIGO 2

**Título:** Protocolo de base populacional de bochecho/gargarejo com virucida derivado da ftalocianina para reduzir o risco de COVID-19: um ensaio comunitário

**Autores:** Verônica Caroline Brito Reia, Roosevelt da Silva Bastos, Fabiano Vieira Vilhena, Heitor Marques Honório, Lucas Marques da Costa Alves, Paulo Frazão, Paulo Sérgio da Silva Santos.

### Resumo

**Introdução:** No final de 2019, o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave surgiu em Wuhan e espalhou-se rapidamente a outros países, iniciando um período pandêmico com elevada hospitalização e letalidade. Diante dessa situação, esperava-se que os líderes mundiais adotassem medidas de prevenção primária como o uso de máscaras, lavagem das mãos e distância social, em conjunto com o uso de enxaguantes bucais antissépticos, para evitar o colapso dos sistemas de saúde. **Objetivos:** Neste ensaio comunitário quase-experimental, o objetivo foi avaliar a incidência de casos da doença coronavírus-2019 (COVID-19) em dois municípios semelhantes, em três fases distintas: fase 1 (antes da intervenção com antisséptico bucal), fase 2 (durante a intervenção) e fase 3 (após a intervenção). **Métodos:** O município teste recebeu a intervenção antisséptica bucal (experimental), enquanto o município controle não recebeu. A Fundação Seade, site oficial de informação, forneceu o número de casos confirmados de COVID-19. Os dados foram organizados em planilha do Microsoft Office Excel (2016) e analisados de acordo com as três fases por semana epidemiológica (epi), utilizando o programa R Core Team (2021). O risco relativo (RR) e intervalos de confiança de 95% entre os valores de incidência acumulada dos municípios teste e controle foram calculados para cada período. No município teste, um total de 995 residentes com mais de 10 anos de idade receberam duas garrafas contendo 600mL de antisséptico bucal com derivado da ftalocianina (ADF). Os participantes foram instruídos a bochechar/gargarejar com 3mL de antisséptico bucal de 3 a 5 vezes por dia, por 1 minuto, durante dois meses. **Resultados:** Nas fases 1 e 3, o risco de doença entre os dois municípios não diferiu significativamente ( $p>0,05$ ), enquanto, na fase 2, o risco da doença era 54% mais baixo no município teste do que no município controle. **Conclusão:** A utilização do protocolo de ADF parece reduzir a incidência de COVID-19 a nível populacional, sendo, porém, necessários mais estudos para confirmar o seu efeito protetor em diferentes contextos.

**Palavras Chaves:** Doença por Coronavírus-2019. Síndrome Respiratória Aguda Grave-2. Antisséptico bucal antiviral. Epidemiologia. Ftalocianina.

---

## **Introdução**

No final de 2019, o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) surgiu em Wuhan, China, e espalhou-se rapidamente a outros países, iniciando um período pandêmico com elevada hospitalização e letalidade, causadas pela doença coronavírus-2019 (COVID-19) [1-4]. Diante dessa situação, esperava-se que os líderes mundiais tomassem medidas de prevenção primária, como promoção da saúde e proteção específica para evitar o colapso dos sistemas de saúde. Por essa razão, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu um plano estratégico para bloquear a COVID-19, como: 1) mobilizar todos os setores e comunidades; 2) controlar casos e grupos esporádicos; 3) prevenir a transmissão comunitária; 4) reduzir a mortalidade através da prestação de cuidados clínicos adequados às pessoas afetadas pela COVID-19 e 5) desenvolver vacinas e terapêuticas seguras e eficazes [2].

O efeito protetor das vacinas contra o SARS-CoV-2 foi avaliado na população mundial, a fim de prevenir infecções e sintomas, apesar das variantes do coronavírus [5-6]. No entanto, o uso de máscaras, lavagem das mãos e distância social, em conjunto com o uso de antissépticos bucais, têm sido recomendados como uma importante medida preventiva contra a contaminação e a disseminação do SARS-CoV-2 [7-10]. A recomendação de produtos antivirais de cuidado oral e nasal está associada ao conhecimento de que as infecções respiratórias, tais como a COVID-19, favorecem a adesão e a replicação de agentes patogênicos na mucosa nasal e oral e, conseqüentemente, nas vias respiratórias [7]. Nesse sentido, a utilização de protocolos de bochecho/gargarejo com soluções antissépticas bucais tem sido indicada como terapia adjuvante no tratamento de infecções virais e como uma estratégia profilática para minimizar a propagação da doença [1, 7, 9, 11-13].

A ftalocianina é um composto antimicrobiano que atua causando a destruição seletiva de vírus, bactérias e outros agentes patogênicos, com potencial agente oxidante e ligação direta ao RNA (Ácido Ribonucleico) do SARS-CoV-2 [9]. Logo, anti-SARS-CoV-2 com derivados de ftalocianina foram indicados durante a pandemia, uma vez que os doentes positivos para COVID-19 mostraram uma melhoria clínica e baixa gravidade da doença após a utilização de um protocolo de bochecho/gargarejo [8-10].

Embora a literatura tenha relatado a ação de alguns enxaguantes bucais antivirais para ajudar contra o SARS-CoV-2 [13], nenhum estudo explorou o seu efeito sobre a redução de risco da COVID-19 nas populações. O objetivo deste ensaio comunitário quase-experimental foi avaliar a ação de um antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina (ADF) para a redução de risco da COVID-19 em duas comunidades semelhantes, em três fases distintas.

---

---

## Material e Métodos

### *Caracterização do Estudo e Parâmetros Éticos*

Este ensaio comunitário quase-experimental avaliou, antes e depois, a incidência acumulada de casos de COVID-19 no período de 04 de novembro de 2020 a 05 de maio de 2021, em dois municípios semelhantes (Uru e Itajú), localizados no estado brasileiro com o maior número de casos acumulados. Ambos os municípios pertencem à mesma mesorregião dentro do estado de São Paulo/Brasil e têm um perfil sociodemográfico semelhante de acordo com dados oficiais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [14].

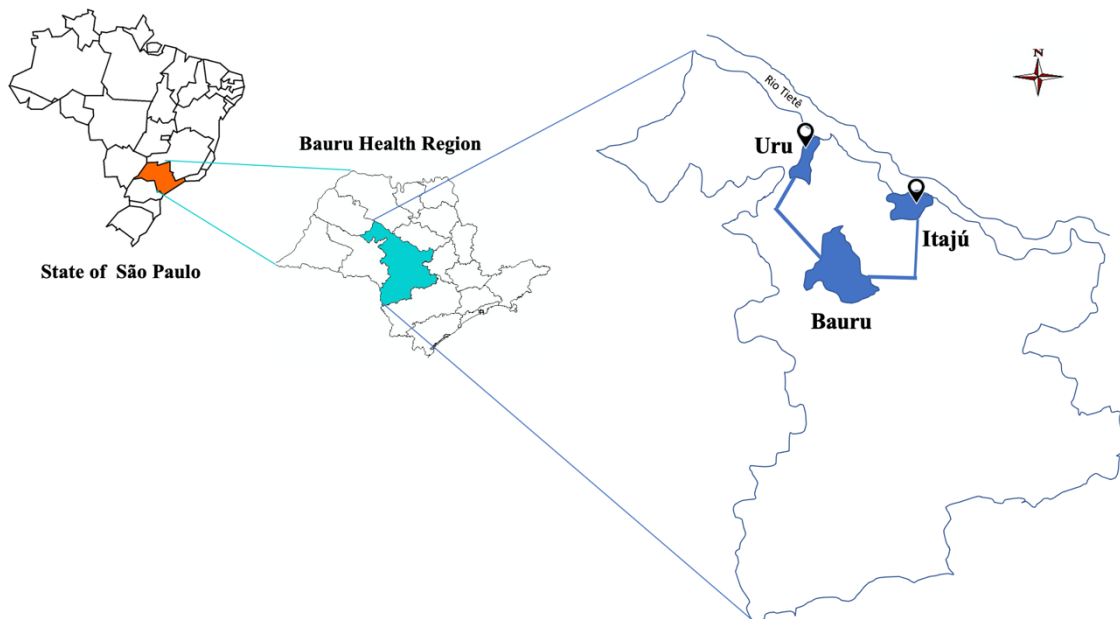
O estado de São Paulo está dividido em 17 mesorregiões, nas quais a COVID-19 foi introduzida em momentos diferentes e comportou-se de formas distintas. Os autores seguiram a maldição epidêmica na mesorregião de Bauru, sendo a população urbana residente em Uru convidada a participar do estudo de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia, padrões éticos de experimentação humana e protocolos de biossegurança, além da aprovação do Comitê de Ética de Pesquisa em Humanos - CAAE 39327120.3.0000.5417. O estudo também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR- 6c9xnw3), e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o Termo de Assentimento (TALE) e o de Responsabilidade dos Pais e/ou Responsáveis foram devidamente assinados após explicações sobre o estudo e concordância dos indivíduos em participar. Uru foi eleita para receber o protocolo de ADF, uma vez que esse município teve uma incidência maior de COVID-19 (>50 casos/1.000 habitantes) no início do estudo e porque a autoridade sanitária ofereceu apoio prontamente. Para comparar as estimativas de redução de risco, selecionou-se a população de Itaju como controle por apresentar uma situação epidêmica semelhante.

### *Cenário e Características Epidemiológicas dos Municípios*

Os municípios teste e controle incluíam menos de 5.000 habitantes, entre os quais 70 e 85% vivem em áreas urbanas, com uma densidade demográfica de 7-15 hab./km<sup>2</sup>, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) = 0,7 e força de trabalho da população proporcional dentro de 15-30%. Além disso, os dois municípios têm apenas uma estrada de acesso e um centro de saúde público local (Figura 3).

---

**Figura 3** - Mapa da comunidade regional de saúde de Bauru, municípios teste e controle. Adaptado da Fundação Seade



Fonte: Elaborado pelo autor

Com a propagação do SARS-CoV-2, foram adotadas algumas medidas de proteção no governo do estado de São Paulo que foram seguidas rigorosamente pelas autoridades da Região de Saúde de Bauru, bem como por ambos os municípios. Assim, as medidas de quarentena foram subdivididas em fases: a fase 1 (vermelha), considerada um período de contaminação, permitia apenas serviços essenciais (o comércio e as escolas foram fechados) e estabelecia restrições de mobilidade e distância social obrigatória; a fase 2 (laranja), que já contava com a possibilidade de abertura de alguns serviços, tais como o comércio, mas com limitações de ocupação de 20% e restrição de dias de abertura, desde que adotando protocolos padrão, tais quais o uso de máscaras, álcool gel, medição de temperatura e distanciamento social; a fase 3 (amarela), considerada um período controlado com alguma flexibilidade; e a fase 4 (verde), período de abertura parcial, em que todos os serviços eram permitidos, respeitando-se o limite de ocupação de 60% e mantendo todos os protocolos específicos [15-16].

#### *Protocolo de Intervenção com Antisséptico Bucal*

O município teste incluiu, no estudo, todos os residentes da zona urbana e zona rural com até 5 km de distância da cidade e com mais de 10 anos de idade. Foram excluídos os habitantes que declararam contraindicações ao uso de antissépticos bucais devido a razões médicas ou à incapacidade de gargarejar e cuspir.

Após lerem, compreenderem os riscos e objetivos do estudo e assinarem o formulário de consentimento informado, receberam dois frascos contendo 600mL de solução ADF. Foram instruídos a utilizar 3mL da solução, alternando entre bochecho/gargarejo durante 1 min, de 3 a 5 vezes durante o dia, sendo elas ao acordar, após o café da manhã, almoço, jantar e antes de dormir (podendo ser escolhido pelo indivíduo, entre esses períodos, o melhor momento para o uso), por um período de dois meses.

As orientações foram dadas por escrito e explicadas pessoalmente pela pesquisadora com sua assistente de pesquisa, que estava devidamente treinada com informações adequadas para auxiliar na entrega dos antissépticos bucais aos indivíduos participantes. Ambas seguiram os critérios de biossegurança estabelecidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) durante a entrega dos antissépticos, tendo como protocolo o uso de máscara N95, fornecimento de álcool 70% e sobreluvas. A caneta utilizada para a assinatura dos documentos específicos era higienizada antes e depois, e a distância de 2 (dois) metros foi mantida entre a pesquisadora e sua assistente com os indivíduos [17]. Não foi oferecido máscara como Equipamento de Proteção Individual (EPI) aos indivíduos participantes do estudo.

Durante o período de utilização do antisséptico bucal, a equipe esteve à disposição da população para eventuais dúvidas sobre a utilização do produto.

#### *Fontes de Dados e Acompanhamento*

O estudo utilizou dados oficiais do Sistema Estatal de Análise de Dados (SEADE), mantido pelo governo do Estado de São Paulo para o acompanhamento durante 6 meses [18]. As informações sobre casos e mortes referiam-se ao local de residência do indivíduo. Foram efetuados diariamente testes de consistência nas bases de dados, e as suas variações caracterizadas como *outliers* foram comunicadas aos coletores de dados e revisadas nos cálculos.

Os casos são considerados confirmados para a COVID-19 quando é obtido um resultado positivo do teste de Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR). O número de casos de COVID-19 foi dividido em três fases, de acordo com a semana epidemiológica: 1- antes da intervenção com antisséptico bucal (15<sup>a</sup> a 47<sup>a</sup> semana de 2020); 2- durante a intervenção (48<sup>a</sup> semana de 2020 a 4<sup>a</sup> semana de 2021) e 3- após a intervenção (5<sup>a</sup> a 19<sup>a</sup> semana de 2021).

---

---

## Análise Estatística

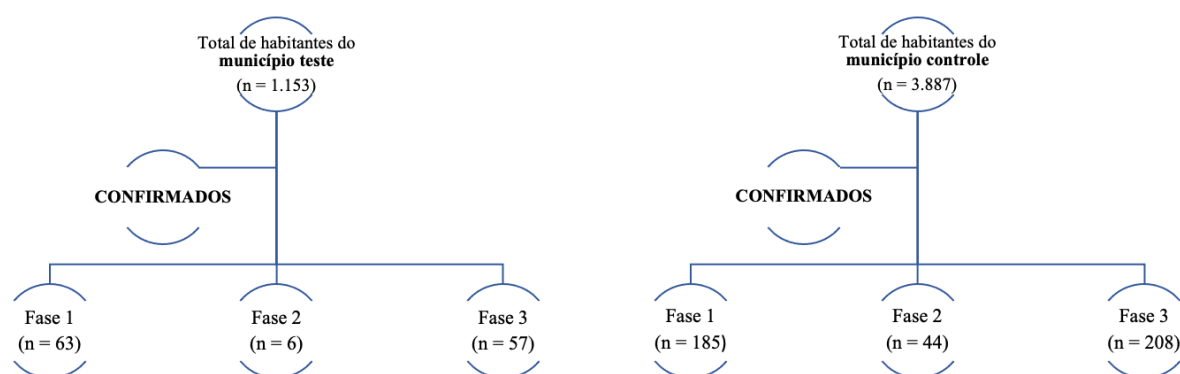
Os dados foram tabulados e organizados em planilha eletrônica no Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e as análises foram realizadas no programa R Core Team (2021). As incidências e riscos da doença nas três fases descritas foram calculadas para os municípios teste e controle.

Considerando a dimensão das populações de comparação, o risco relativo (RR), o seu erro padrão e intervalo de confiança de 95% foram estimados subtraindo os casos confirmados da fase anterior no denominador da população de referência. Assumiu-se que as diferenças ao nível de 10% eram significativas devido à natureza inovadora do estudo. A hipótese nula (H0) propunha não haver diferença entre os dois municípios no que diz respeito ao RR.

## Resultados

A Figura 4 ilustra o número total de habitantes segundo o censo de 2021 e o número total de casos confirmados para COVID-19 para os municípios teste e controle antes (fase 1), durante (fase 2) e após (fase 3) a intervenção [14].

**Figura 4** - Fluxograma da população de referência



Fonte: Elaborado pelo autor

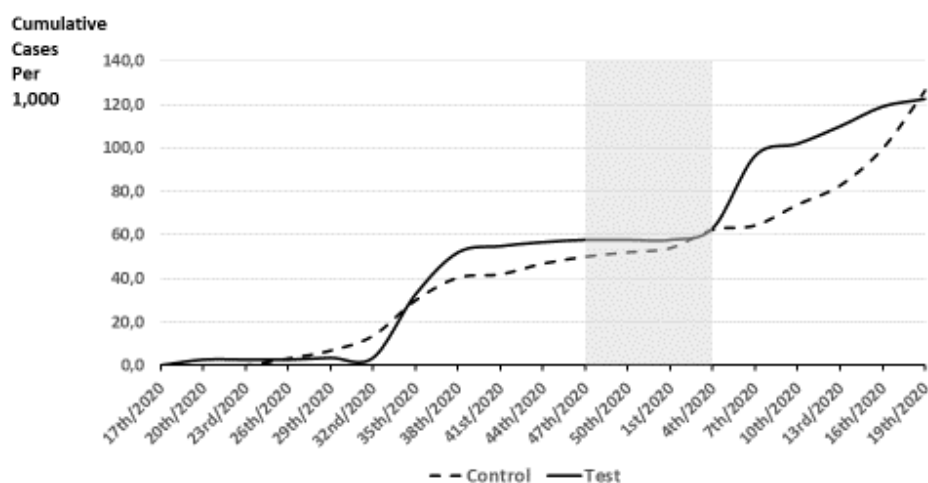
O Gráfico 2 mostra as curvas dos casos cumulativos em cada município a cada três semanas epidemiológicas. A área cinzenta está relacionada com o período de intervenção (fase 2). Na fase 1, o aumento de novos casos começou mais cedo no município controle (26ª semana, em 2020) do que no município teste (32ª semana, em 2020), mas desde a 35ª semana de 2020, os casos cumulativos no município teste superaram os do município controle.



Na fase 2, os novos casos aumentaram mais no município controle do que no município teste, que se manteve estável. Na fase 3, após o período de intervenção, entre a 4ª e a 16ª semana de 2021, o aumento de novos casos cumulativos foi semelhante.

As curvas de incidência acumulada de cada padrão dos municípios a cada três semanas mostraram pequenas diferenças de desvio relacionadas com a dinâmica das epidemias em cada município. É de notar que o município teste mostra um padrão diferente no período de intervenção (área cinzenta do Gráfico 2) e que as curvas de ambos os municípios se encontram no final de todo o período observado.

**Gráfico 2** - Incidência acumulada por 1.000 habitantes nos municípios teste e controle a cada três semanas epidemiológicas



Fonte: Elaborado pelo Prof. Dr. Paulo Frazão

No período anterior à intervenção (fase 1), o risco relativo (RR) entre os dois municípios foi de 1,15 (0,87-1,51) e não diferiu significativamente; a incidência acumulada do município teste foi de 54,6 por 1.000 habitantes, enquanto esse valor foi de 47,6 no município controle ( $p=0,331$ ). No período de intervenção (fase 2), o RR entre os municípios foi de 0,46 (0,20-1,08), com uma variação de risco de -54,0%, diferindo estatisticamente; a incidência acumulada no município teste foi de 5,2 por 1.000 habitantes, enquanto, no município controle, foi de 11,3 ( $p=0,076$ ). No período após a intervenção (fase 3), o RR foi de 0,92 (0,69-1,23) e as incidências acumuladas não diferiram entre os municípios teste e controle ( $p=0,591$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5** - Comparativo de risco da doença COVID-19 entre os municípios de Uru (teste) e Itajú (controle), em cada período avaliado

Cidade	Período	Número de semanas por período	Casos confirmados	Incidência por 100.000 habitantes	Risco relativo (IC 95%)	Variação de risco	Valor de p
Controle	1 (antes)	33	185	47.6	Referência		
Teste	1 (antes)	33	63	54.6	1.15 (0.87-1.51)	+15.0%	0.331
Controle	2 (durante)	9	44	11.3	Referência		
Teste	2 (durante)	9	6	5.2	0.46 (0.20-1.08)	-54.0%	<b>0.076</b>
Controle	3 (depois)	15	208	53.5	Referência		
Teste	3 (depois)	15	57	49.4	0.92 (0.69-1.23)	-8.0%	0.591
Controle	Total	57	437	112.4	Referência		
Teste	Total	57	126	109.3	0.97 (0.81-1.17)	-3.0%	0.766

IC (intervalo de confiança).

## Discussão

A principal conclusão deste estudo foi que a incidência acumulada de COVID-19 no município teste foi inferior ao município controle durante a utilização de um protocolo de base populacional de bochecho/gargarejo com ADF. Esse é um resultado promissor, uma vez que a COVID-19 é muito recente e que ainda não existe um tratamento "padrão-ouro"; assim, são essenciais ações baseadas em medidas de prevenção primária para retardar e interromper a transmissão. Populações pré-experientes em epidemias virais adotaram medidas preventivas com bons riscos e benefícios, tais como distanciamento social, lavagem das mãos, uso de máscaras e bochechos/gargarejos com soluções antissépticas [16, 19]. Dado que a saliva é uma importante fonte de transmissão do vírus durante a pandemia, foram adotadas e recomendadas por vários países e organizações medidas de proteção, tais como o uso de bochechos/gargarejos antissépticos contra o SARS-CoV-2 [7, 9, 11, 19].

Alguns estudos demonstraram que a utilização de um antisséptico bucal contendo derivado de ftalocianina pode reduzir a carga viral do SARS-CoV-2, atuando como um coadjuvante terapêutico na redução da gravidade e do risco de transmissão da COVID-19 [9, 20-23]. Esses dados corroboram as conclusões do presente estudo, haja vista que os municípios divididos como teste e controle não diferiram em termos de risco de doença antes do período de distribuição do antisséptico bucal (fase 1) ( $p > 0,05$ ); contudo, o risco de doença era menor

no município teste do que no município controle após a utilização generalizada do protocolo de bochecho/gargarejo com ADF.

A COVID-19 é uma doença com características pandêmicas que se propaga de acordo com a mobilidade da população [16]. Os municípios selecionados neste ensaio comunitário tinham tamanhos populacionais e indicadores sociais semelhantes, pertenciam à mesma mesorregião geográfica, tinham uma estrutura semelhante em relação aos cuidados de saúde primários e estavam ligados por uma única estrada de acesso a municípios vizinhos [24-25]. Em ambos os municípios, as medidas para controlar a pandemia de COVID-19 em todo o período do estudo foram semelhantes no que diz respeito às recomendações de distância social e medidas de higiene autoadministradas que induzem as pessoas a usar máscaras faciais, lavar frequentemente as mãos com sabão e, se necessário, usar álcool gel nas mãos. Por conseguinte, não havia razões para qualquer diferença de incidência nos casos de COVID-19 em ambas as comunidades, exceto pelo protocolo de bochecho/gargarejo com ADF utilizado no município teste. Devido a esses pontos, supõe-se como lícita a comparação aqui apresentada.

A diferença de incidência acumulada da COVID-19 a nível populacional no município teste foi quase significativa, mostrando resultados promissores. Antes do início da utilização do ADF, os casos cumulativos de COVID-19 eram visualmente semelhantes; porém, na 38ª semana, a curva do município teste parecia desviar-se de forma diferente, com um pequeno número de casos novos, ao mesmo tempo que ainda mostrava um ligeiro aumento. Entretanto, apesar de o município controle continuar a aumentar os casos de COVID-19, no município teste, os novos casos cumulativos por 1.000 habitantes eram inferiores aos do município controle. Na fase 2, quando a população estava exposta ao uso do antisséptico bucal, o risco relativo diminuiu para 0,46, o que sugere um efeito preventivo no município teste. O valor de  $p$  era limite a significativo ( $p=0,076$ ), mas suficiente para ser considerável em um estudo epidemiológico realizado em um momento histórico muito difícil. Após a fase 2, ambos os municípios aumentaram o número de novos casos de COVID-19 e, depois do período de intervenção, os dados do município teste voltaram à nova curva de casos cumulativos, semelhante à do município controle, reforçando o efeito potencial do ADF a nível populacional.

A saliva é uma fonte de fluido biológico na propagação da doença COVID-19. A presença do SARS-CoV-2 na saliva causa proliferação viral e consequente secreção de RNA em quaisquer células envolvidas na produção de componentes salivares, tais como glândulas salivares, células do trato respiratório e tecido periodontal [26-27]. Embora a nossa pesquisa não tenha analisado os componentes salivares e a substantividade, observou-se uma diferença no risco de COVID-19 no município teste em comparação com o município controle. Isso foi

---

apoiado pela descoberta de que o vírus foi consistentemente detectado na saliva, portanto a cavidade oral seria uma fonte do SARS-CoV-2 [28]. Dessa maneira, o bochecho/gargarejo com ADF poderia reduzir a ação química/mecânica do vírus a partir da cavidade oral e da garganta. Além disso, um aerossol químico antiviral pode ser gerado e inalado para proteger as vias respiratórias superiores quando se faz gargarejo.

Os pontos fortes e limitações deste estudo devem ser considerados em relação à metodologia utilizada. O estudo foi realizado em um momento histórico adverso e a equipe não tinha condições para registrar a utilização do ADF. Assim, variáveis importantes, tais como o comportamento pessoal/familiar relacionado com a COVID-19, não puderam ser obtidas para controle de possíveis fatores de confusão. Todas as avaliações foram realizadas a nível populacional, sem qualquer interferência do grupo de investigação relativamente a cada caso e foram registadas publicamente em ambos os municípios. É importante ressaltar que os resultados foram observados no contexto brasileiro, em que a estratégia de ensaio foi restringida. A utilização generalizada de máscaras, que também poderia ter contribuído para reduzir a transmissibilidade da COVID-19, não foi avaliada no presente estudo. Uma diferença nos casos cumulativos da COVID-19 foi observada no presente estudo, sugerindo um efeito da intervenção e uma possível contribuição para evitar o colapso do sistema de saúde, preservando, ao mesmo tempo, vidas.

## Conclusão

A utilização do protocolo de bochecho/gargarejo com antisséptico bucal ADF sugere reduzir a incidência da COVID-19 a nível populacional, sendo, no entanto, necessários mais estudos para confirmar o seu efeito protetor em diferentes contextos.

## Referências

1. Peng X, Xu X, Li Y, *et al.* Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. **Int J Oral Sci.**, [cited 2020 Mar 3];12:9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>. doi: 10.1038/s41368-020-0075-9.
  2. WHO - World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update.** [cited 2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> Situation Report-100.
-

3. Wu F, Zhao S, Yu B, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, [cited 2020 Feb 3];579:265-269. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
4. Gao Z, Xu Y, Sun C, *et al.* A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID-19. **J Microbiol Immunol Infect.**, [cited 2021 May];54(1):12-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
5. WHO - World Health Organization. **Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19.** [cited 2020]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.
6. WORLDOMETER. **Coronavirus Cases.** 2020. Available from: [https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/?fbclid=IwAR2w6eAL-6QTY0lqv-KTr2ka1Y\\_\\_t7d720WfKoOfEA9O-ZpVfRWWEhEskfI](https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/?fbclid=IwAR2w6eAL-6QTY0lqv-KTr2ka1Y__t7d720WfKoOfEA9O-ZpVfRWWEhEskfI).
7. Kramer A, Eggers M, Hübner NO, *et al.* Virucidal gargling and virucidal nasal spray. **GMS Hyg Infect Control.**, [cited 2021 Jan 18];16:Doc02. Available from: <https://doi.org/10.3205/dgkh000373>. doi: 10.3205/dgkh000373.
8. Da Fonseca Orcina B, Vilhena FV, Cardoso de Oliveira R, *et al.* A Phthalocyanine Derivate Mouthwash to Gargling/Rinsing as an Option to Reduce Clinical Symptoms of COVID-19: Case Series. **Clin Cosmet Investig Dent.**, [cited 2021 Feb 18];13:47-50. Available from: <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S295423>. doi: 10.2147/CCIDE.S295423.
9. Da Silva Santos PS, da Fonseca Orcina B, Machado RRG. *et al.* Beneficial effects of a mouthwash containing an antiviral phthalocyanine derivative on the length of hospital stay for COVID-19: randomised trial. **Sci Rep.**, [cited 2021 Oct 7];11(1):19937. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99013-5>. doi: 10.1038/s41598-021-99013-5.
10. Orcina B. F & Santos, P.S S S. Oral Manifestation COVID-19 and the Rapid Resolution of Symptoms Post-Phtalox Treatment: a Case Series. **Int. J. Odontostomat.**, [cited 2021];15(1):67-70.
11. Carrouel F, Conte MP, Fisher J, *et al.* COVID-19: A Recommendation to Examine the Effect of Mouthrinses with  $\beta$ -Cyclodextrin Combined with Citrox in Preventing Infection and Progression. **J Clin Med.**, [cited 2020 Apr 15];9(4):1126. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9041126>. doi: 10.3390/jcm9041126.
12. VIHEMA - Vietnam Health Environment Management Agency. **Communication on disease prevention and control: COVID-19.** [cited 2021 Feb 12]. Available fom: <https://vihema.gov.vn>.

13. Mateos-Moreno MV, Mira A, Ausina-Márquez V, Ferrer MD. Oral antiseptics against coronavirus: in-vitro and clinical evidence. **J Hosp Infect.**, [cited 2021 Jul];113:30-43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.004>. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.004.
  14. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico**. Uru. Itaju, 2020. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/uru/panorama>.
  15. De Almeida GB, Pronunciante M, Grotto R, *et al.* Two hundred days of COVID-19 in São Paulo State, Brazil. **Epidemiol and Infect.**, [cited 2020 Dec 2];148:e295. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268820002927>. doi: 10.1017/S0950268820002927.
  16. Fortaleza CMCB, Guimarães RB, Catão RC, *et al.* The use of health geography modeling to understand early dispersion of COVID-19 in São Paulo, Brazil. **PLoS ONE**, [cited 2021 Jan 7];16(1):e0245051. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245051>. doi: 10.1371/journal.pone.0245051.
  17. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. **Quarantine & Isolation**. [cited 2021] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/quarantine-isolation.html>.
  18. SEADE - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. **Banco de Dados de Informações dos Municípios Paulistas**. São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.seade.gov.br/coronavirus/#>.
  19. Eduardo FP, Corrêa L, Heller D, *et al.* Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. **Heliyon**, [cited 2021 Jun 18];7(6):e07346. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07346>. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07346.
  20. Da Silva Santos PS, da Fonseca Orcina B, da Costa Alves LM, *et al.* A Recommendation of PHTALOX® Mouthwash for Preventing Infection and Progression of COVID-19. **Acta Scient Dent Sci.**, [cited 2020 Nov 27];4(12):111-2. Available from: <https://doi.org/10.31080/ASDS.2020.04.0991>. doi: 10.31080/ASDS.2020.04.0991.
  21. Carrouel F, Gonçalves LS, Conte MP, *et al.* Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. **J Dent Res.**, [cited 2021 Feb];100(2):124-32. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034520967933>. doi: 10.1177/0022034520967933.
  22. Santos C, da Fonseca Orcina B, Brito Reia VC, *et al.* Virucidal Activity of the Antiseptic Mouthwash and Dental Gel Containing Anionic Phthalocyanine Derivative: In vitro Study. **Clin Cosmet Investig Dent.**, [cited 2021 Jun 28];13:269-74. Available from: <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S315419>. doi: 10.2147/CCIDE.S315419.
-

23. Vilhena FV, Brito Reia VC, da Fonseca Orcina B, *et al.* The use of antiviral Phthalocyanine mouthwash as a preventive measure against COVID-19. **GMS Hyg Infect Control.**, [cited 2021 Jul 9];16:Doc24. Available from: <https://doi.org/10.3205/dgkh000395>. doi: 10.3205/dgkh000395.
  24. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, *et al.* Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. **Cochrane Database Syst Rev.**, [cited 2020 Sep 16];9(9):CD013627. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013627.pub2>. doi: 10.1002/14651858.CD013627.pub2.
  25. Casale M, Rinaldi V, Sabatino L, *et al.* Could nasal irrigation and oral rinse reduce the risk for COVID-19 infection?. **Int J Immunopathol Pharmacol.**, [cited 2020 Jan-Dec];34:2058738420941757. Available from: <https://doi.org/10.1177/2058738420941757>. doi: 10.1177/2058738420941757.
  26. Fernandes Matuck B, Dolhnikoff M, Maia GVA, *et al.* Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. **J Oral Microbiol.**, [cited 2020 Nov 26];13(1):1848135. Available from: <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1848135>. doi: 10.1080/20002297.2020.1848135.
  27. Matuck, BF, Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, *et al.* Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination. **J. Pathol.**, [cited 2021 8];254(3):239-243. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.5679>. doi: 10.1002/path.5679.
  28. To KK, Tsang OT, Yip CC, *et al.* Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. **Clin Infect Dis.**, [cited 2020 Jul 28];71(15):841-843. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>. doi: 10.1093/cid/ciaa149.
-

## **DECLARAÇÃO**

### *Conflitos de interesse*

A pesquisa recebeu doação dos antissépticos bucais contendo derivado de ftalocianina, bem como, suporte durante entrega dos antissépticos e impressão dos termos de responsabilidade pela empresa TRIALS – Oral Health & Technologies. Não há potenciais interesses concorrentes dos autores, exceto do Fabiano Vieira Vilhena. Os outros autores são pesquisadores das suas respectivas universidades.

---

---



## **REFERÊNCIAS**

---

---

## REFERÊNCIAS

1. Gao Z, Xu Y, Sun C, *et al.* A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID- 19. **J Microbiol Immunol Infect.**, [cited 2021 May];54(1):12-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
2. Peng X, Xu X, Li Y, *et al.* Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. **Int J Oral Sci.**, [cited 2020 Mar 3];12:9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>. doi: 10.1038/s41368-020-0075-9.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, [cited 2020 Feb 3];579:265-269. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
4. Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet.** [cited 2020 Feb 15];395(10223):497-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. WHO - World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update.** [cited 2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> Situation Report-100.
6. WORLDOMETER. **Coronavirus Cases.** 2020. Available from: [https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/?fbclid=IwAR2w6eAL-6QTY0lqv-KTr2ka1Y\\_\\_t7d720WfKoOfEA9O-ZpVfRWWEhEskfI](https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/?fbclid=IwAR2w6eAL-6QTY0lqv-KTr2ka1Y__t7d720WfKoOfEA9O-ZpVfRWWEhEskfI).
7. Lian J, Jin X, Hao S, *et al.* Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. **Influenza Other Respir Viruses**, [cited 2020 Sep];14(5):564-574. Available from: <https://doi.org/10.1111/irv.12758>. doi: 10.1111/irv.12758.
8. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. **J Med Virol.**, [cited 2020 Jun];92(6):568-576. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>. doi: 10.1002/jmv.25748.
9. Meng L, Hua & Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. **J. Dent. Res.**, [cited 2020 May];99(5):481-7. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034520914246>. doi: 10.1177/0022034520914246.

10. Yan R, Zhang Y, Li Y, *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, [cited 2020 Mar 27];367(6485):1444-8. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>. doi: 10.1126/science.abb2762.
11. Kramer A, Eggers M, Hübner NO, *et al.* Virucidal gargling and virucidal nasal spray. **GMS Hyg Infect Control.**, [cited 2021 Jan 18];16:Doc02. Available from: <https://doi.org/10.3205/dgkh000373>. doi: 10.3205/dgkh000373.
12. Da Fonseca Orcina B, Vilhena FV, Cardoso de Oliveira R, *et al.* A Phthalocyanine Derivate Mouthwash to Gargling/Rinsing as an Option to Reduce Clinical Symptoms of COVID-19: Case Series. **Clin Cosmet Investig Dent.**, [cited 2021 Feb 18];13:47-50. Available from: <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S295423>. doi: 10.2147/CCIDE.S295423.
13. Orcina B. F & Santos, P.S S S. Oral Manifestation COVID-19 and the Rapid Resolution of Symptoms Post-Phtalox Treatment: a Case Series. **Int. J. Odontostomat.**, [cited 2021];15(1):67-70.
14. Santos C, da Fonseca Orcina B, Brito Reia VC, *et al.* Virucidal Activity of the Antiseptic Mouthwash and Dental Gel Containing Anionic Phthalocyanine Derivative: In vitro Study. **Clin Cosmet Investig Dent.**, [cited 2021 Jun 28];13:269-74. Available from: <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S315419>. doi: 10.2147/CCIDE.S315419.
15. Nagatake T, Ahmed K, Oishi K. Prevention of Respiratory Infections by Povidone-Iodine Gargle. **Dermatology**, [cited 2002];204:(1):32-6. Available from: <https://doi.org/10.1159/000057722>. doi: 10.1159/000057722.
16. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. **Infect Dis Ther.**, [cited 2018 Apr 9];7(2):249-59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0200-7>. doi: 10.1007/s40121-018-0200-7.
17. Meister TL, Brüggemann Y, Todt D, *et al.* Virucidal Efficacy of Different Oral Rinses Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. **J Infect Dis.**, [cited 2020 Sep 14];222(8):1289-1292. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa471>. doi: 10.1093/infdis/jiaa471.
18. Carrouel F, Conte MP, Fisher J, *et al.* COVID-19: A Recommendation to Examine the Effect of Mouthrinses with  $\beta$ -Cyclodextrin Combined with Citrox in Preventing Infection and Progression. **J Clin Med.**, [cited 2020 Apr 15];9(4):1126. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9041126>. doi: 10.3390/jcm9041126.
19. Da Silva Santos PS, da Fonseca Orcina B, Machado RRG. *et al.* Beneficial effects of a mouthwash containing an antiviral phthalocyanine derivative on the length of hospital stay for COVID-19: randomised trial. **Sci Rep.**, [cited 2021 Oct 7];11(1):19937. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99013-5>. doi: 10.1038/s41598-021-99013-5.

20. Encinar JA, Menendez JA. Potential Drugs Targeting Early Innate Immune Evasion of SARS-Coronavirus 2 via 2'-O-Methylation of Viral RNA. **Viruses**, [cited 2020 May 10];12(5):525. Available from: <https://doi.org/10.3390/v12050525>. doi: 10.3390/v12050525.
  
  21. Teodoro G, Santos C, Campos MA, *et al.* PHTALOX® Antimicrobial Action and Cytotoxicity: in vitro Study. **J Dent Res.**, 99(Spec Iss A): abstract number, 0839, 2020 IADR/AADR/CADR General Session (Washington, D.C., USA).
  
  22. Bai Y, Yao L, Wei T, *et al.* Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. **JAMA**. [cited 2020 Feb 21];323(14):1406-1407. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
- 
-

# APÊNDICES

---

---

**APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

A cavidade oral está diretamente associada ao processo evolutivo do SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, na inalação de partículas ambientais no ar e nas substâncias expulsa pelo corpo quando tossimos, isto porque o vírus pode ser transmitido pela saliva. O gargarejo e bochecho são cuidados bucais fáceis de se realizar e podem ajudar a prevenir e tratar infecções respiratórias e da boca. Também, sabe-se que o SARS-CoV-2 é possível de ser destruído pela oxidação, sendo recomendável usar um antisséptico bucal contendo agentes oxidantes, para reduzir a carga viral de microorganismos da boca e reduzir e/ou minimizar a contaminação e transmissão.

O enxaguatório utilizado nessa pesquisa contém **derivado de ftalocianina antiviral (ADF)**, uma substância extensamente utilizada na Medicina e na Odontologia. Sua aplicação possui várias indicações para tratamento, dentre elas a redução de doenças virais.

Sendo assim, informamos que o produto é seguro, até mesmo porque já é comercializado em cremes dentais e outros cosméticos no mundo. No Brasil, um exemplo de produto de higiene oral que contém a ftalocianina, é aquele contido na linha Close-up White Now de creme dental da empresa UNILEVER.

Você, que foi infectado pelo coronavírus, como também os que não foram infectados ou tiveram contato com o vírus mas não tiveram sintomas e é residente da cidade de Uru-SP, está sendo convidado a participar da pesquisa “ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO COM ANTISSEPTICO ORAL PHTALOX® E A RELAÇÃO COM O QUADRO CLÍNICO DE INDIVÍDUOS QUE APRESENTAM DIAGNÓSTICO DE COVID-19” que tem por objetivo verificar a ação do antisséptico bucal **Phtalox** na redução da incidência de COVID-19 através de um estudo epidemiológico na população, sob responsabilidade do Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos.

O (A) senhor (a) receberá uma solução antisséptica que visa minimizar o efeito que pode ser provocado pelo vírus, bem como, sua transmissão. O bochecho/gargarejo deverá ser realizado com 3mL da solução, por 1 minuto, pelo menos 3 vezes ao dia podendo ser escolhido (ao acordar, após o café da manhã, almoço, jantar e antes de dormir), por 2 meses a partir do momento em que receber a solução para bochecho. O (A) senhor (a) será orientado (a) a entrar em contato com o Centro de Saúde em qualquer situação em que haja de suspeita de estar com COVID-19. Após o fim da utilização do antisséptico bucal contado a partir da entrega, os pesquisadores verificarão junto às informações do seu prontuário no Centro de Saúde do município, se o (a) Senhor (a), foi atendido (a) em algum momento com sintoma de infecção da COVID-19, e estes dados serão utilizados para a conclusão da pesquisa.

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:

A orientação de uso do bochecho/gargarejo será realizada por um dos pesquisadores da equipe de pesquisa para todos os habitantes do município de Uru-SP. Qualquer dificuldade para uso do produto, suspenderemos a pesquisa. Esta pesquisa não lhe custará nenhum gasto adicional. A não concordância em participar desta pesquisa não acarretará nenhum prejuízo ao seu atendimento no Centro de Saúde municipal e/ou hospitalar.

A participação nessa pesquisa é totalmente voluntária e o (a) senhor (a) poderá recusar-se a participar ou desistir da pesquisa em qualquer momento do exame, sem prejuízos a nenhuma parte envolvida. Não haverá benefício financeiro aos participantes da pesquisa. Após aceitar a participação nesta pesquisa, você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Diante de algum dano causado ao paciente oriundo da pesquisa, o paciente terá a garantia de indenização (Lei 466/12, Item IV3, “a”, “b”, “c”, “d”, “e”, “f”, “g”, “h”).

O participante da pesquisa, ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo participante da pesquisa ou seu representante legal, conforme a Resolução CNS nº 441 de 2011.

Os riscos dessa pesquisa são o possível cansaço e/ou desconforto para realizar o bochecho/gargarejo os quais você poderá avisar ao pesquisador sobre as dificuldades para adequarmos e/ou observarmos as alterações na execução da metodologia da pesquisa proposta. Os benefícios desta pesquisa incluem redução da quantidade de vírus na boca e garganta ocasionando melhora clínica se houver contato com o coronavírus, prevenção de contágio e transmissão contribuindo de maneira importante na melhora daqueles acometidos pelo vírus na pandemia.

Em caso de dúvidas sobre sua participação e os benefícios que esta pesquisa implicará o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis no endereço: Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla 9-75 – Bauru SP, pelo telefone (14) 3226-6113 ou e-mail: **paulosss@usp.br; veronicabr@usp.br**. Para denúncias e reclamações entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa FOB-USP, Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla 9-75 – Bauru SP ou pelo telefone (14) 3235-8356, e-mail: **cep@fob.usp.br**, quando pertinente.

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o (a) Sr. (a) \_\_\_\_\_, portador (a) da cédula de identidade \_\_\_\_\_, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, DECLARA e FIRMA seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o participante da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica).

Por fim, como pesquisador (a) responsável pela pesquisa, DECLARO o cumprimento do disposto na Resolução CNS nº 466 de 2012, contidos nos itens IV.3, e IV.4, este último se pertinente, item IV.5.a e na íntegra com a resolução CNS nº 466 de dezembro de 2012.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias igualmente válidas (uma via para o participante da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Bauru - SP, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador (a)

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:



O **Comitê de Ética em Pesquisa – CEP**, organizado e criado pela **FOB-USP**, em 29/06/98 (**Portaria GD/0698/FOB**), previsto no item VII da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (publicada no DOU de 13/06/2013), é um Colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Qualquer denúncia e/ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:

**Horário e local de funcionamento:**

Comitê de Ética em Pesquisa

Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das **14hs às 17 horas**, em dias úteis.

Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75

Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901

Telefone/FAX: (14)3235-8356

E-mail: **cep@fob.usp.br**

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:

---

---

## APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO (TALE)

### Faixa etária: 10 a 12 anos

Você gostaria de nos ajudar em uma pesquisa? A pesquisa se chama “ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO COM ANTISSEPTICO ORAL PHTALOX® E A RELAÇÃO COM O QUADRO CLÍNICO DE INDIVÍDUOS QUE APRESENTAM DIAGNÓSTICO DE COVID-19” que será feita para que possamos verificar a ação de um enxaguatório bucal com antisséptico na diminuição de transmissão de COVID-19 na cidade de Uru- SP no qual você mora.

Depois de receber todas as explicações e tirar todas as suas dúvidas, se você quiser nos ajudar na pesquisa e souber escrever seu nome, por favor, escreva no fim deste papel e de mais outro igual a este, que ficará com você. Se quiser participar, mas ainda não sabe escrever o seu nome, por favor, avise os seus pais ou responsáveis por você sobre sua decisão. Se você não quiser participar, não tem nenhum problema, você continuará sendo tratado da mesma maneira pela equipe de pesquisa e receberá todo atendimento necessário do Centro de Saúde da sua cidade. Se você desistir de participar da pesquisa em algum momento, também não tem problema nenhum, só pediremos para que avise seus pais ou responsáveis sobre sua decisão para eles informarem a pesquisadora responsável.

Para participar desta pesquisa, você terá que responder algumas perguntas que faremos a você e ganhará de presente um frasco contendo uma solução que você irá bochechar 3mL, durante 1 minuto de 3 a 5 vezes por dia, isso não vai demorar muito, apenas dois meses.

Não se esqueça!!! VOCÊ NÃO PODE ENGOLIR A SOLUÇÃO, OK? Você vai bochechar e depois de 1 minuto vai cuspir e jogar TUDO fora, e não coloque água na boca depois disso por pelo menos 30 minutos.

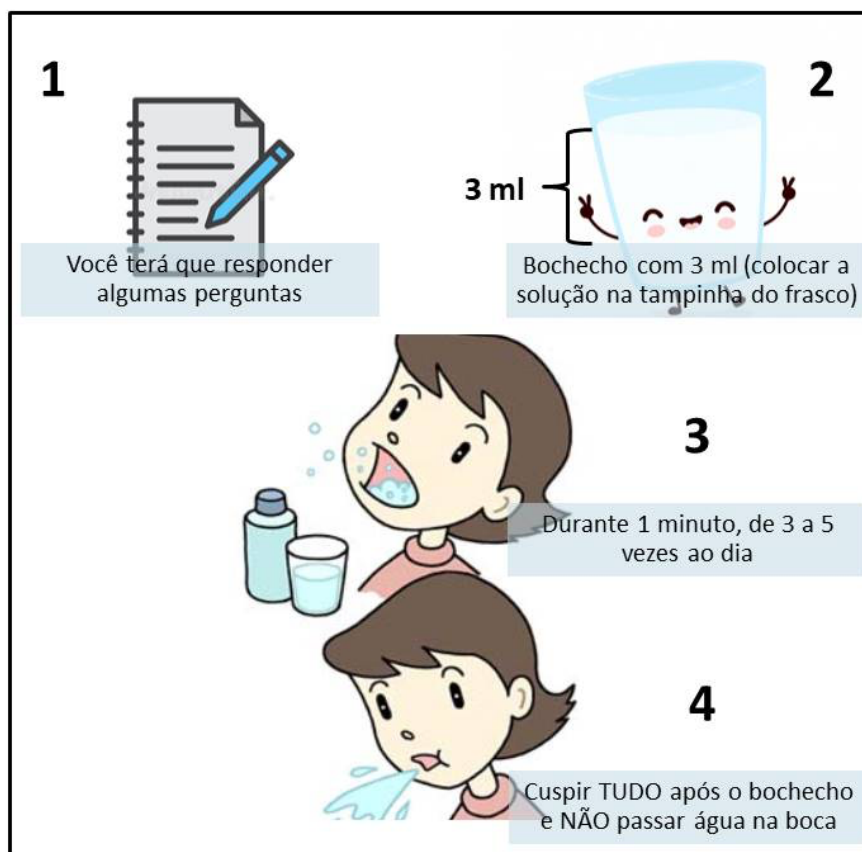
Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:

---

---

A ilustração abaixo irá te mostrar como fazer esse procedimento passo a passo:



Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:

Talvez você se sinta cansado ou desconfortável por realizar os bochechos todos os dias, se isso acontecer, você pode entrar em contato com a pesquisadora que te dará todo suporte, pois ela é muito amiga das crianças e adolescentes e irá te ajudar em tudo. Depois disso, vamos saber se essa solução irá prevenir as pessoas da sua cidade de se contaminarem pelo COVID-19 e se irá ajudar a melhorar caso tenham febre, tosse, mal-estar, falta de ar. Nunca falaremos para ninguém, além de seus pais ou responsáveis, sobre sua participação neste estudo.

Além do frasco com a solução, você não receberá nenhum outro presente ou dinheiro se aceitar participar desta pesquisa. Você ficará com um papel igual este onde tem escrito o nome, telefone, e-mail e endereço dos responsáveis por essa pesquisa, para que você possa encontrá-los quando quiser. Somos Paulo Sérgio da Silva Santos, (14) 3226-6113 - [paulosss@usp.br](mailto:paulosss@usp.br) e Verônica Caroline Brito Reia, (14) 3582-1220 - [veronicabr@usp.br](mailto:veronicabr@usp.br) e você pode nos encontrar neste endereço: Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla 9-75 – Bauru SP ou pelo e-mail descrito acima.

Eu confirmo ter recebido explicações e informações por escrito sobre a pesquisa que irei participar.

Eu \_\_\_\_\_, do sexo \_\_\_\_\_, com idade de \_\_\_\_\_ anos, morador (a) da cidade de Uru- SP concordo em participar da pesquisa após entender o que vai ser feito comigo, o que pode acontecer comigo e o porquê pode ser bom eu participar.

Bauru - SP, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Menor

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador (a)

Qualquer denúncia ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:

**Horário e local de funcionamento:**

Comitê de Ética em Pesquisa

Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das **14hs às 17 horas**, em dias úteis. Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901. Telefone/FAX: (14)3235-8356. E-mail: [cep@fob.usp.br](mailto:cep@fob.usp.br).

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:

**APÊNDICE C - TERMO DE ASSENTIMENTO (TALE)****Faixa etária: 13 a 17 anos**

Nós gostaríamos de convidar você a participar da pesquisa “ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO COM ANTISSÉPTICO ORAL PHTALOX® E A RELAÇÃO COM O QUADRO CLÍNICO DE INDIVÍDUOS QUE APRESENTAM DIAGNÓSTICO DE COVID-19”. O objetivo desse estudo é verificar a ação de um enxaguatório/antisséptico bucal na redução da incidência de COVID-19.

**O que significa Assentimento?**

Assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (criança/adolescente) para participar de um estudo. Depois de compreender do que se trata o estudo e se concordar em participar dele você pode assinar este documento.

Nós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado *Termo de Assentimento* contenha palavras que você não entenda. Para isso peça ao pesquisador responsável para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

**Por que estamos querendo fazer este estudo?**

Para controlar e/ou reduzir a disseminação de COVID-19 na população do município de Uru-SP.

**Quais os riscos e benefícios?**

Os *benefícios* da pesquisa são reduzir a quantidade de vírus na boca e garganta dos participantes e prevenir a contaminação e transmissão por COVID-19 entre as pessoas. Os *riscos* são o cansaço ou desconforto ao realizar o bochecho/gargarejo que poderá ser comunicado à pesquisadora sobre tais dificuldades para serem adequadas e explicadas de maneiras fáceis para o seu entendimento.

Depois de receber todas as explicações e tirar todas as suas dúvidas, se você quiser nos ajudar na pesquisa e souber escrever seu nome, por favor, escreva no fim deste papel e de mais outro igual a este, que ficará com você. Se quiser participar, mas ainda não sabe escrever o seu nome, por favor,

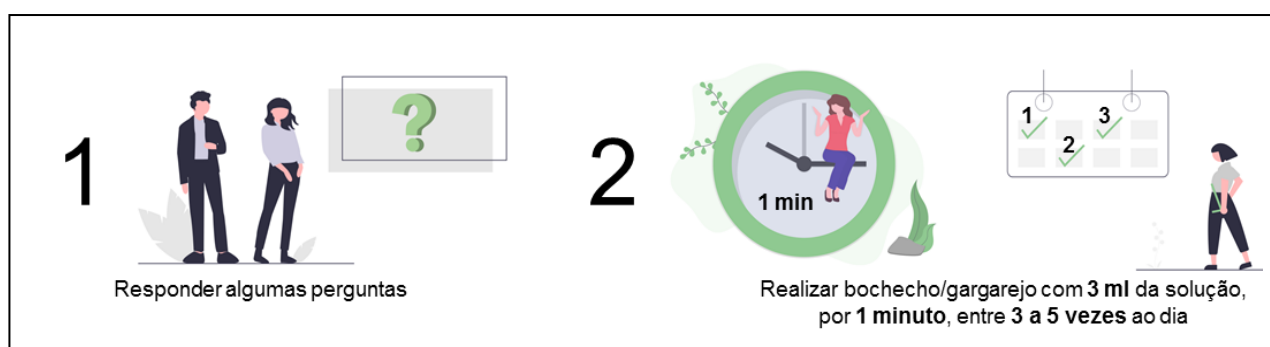
Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:

avise os seus pais ou responsáveis por você sobre sua decisão. Se você não quiser participar, não tem nenhum problema, você continuará sendo tratado da mesma maneira pela equipe de pesquisa e receberá todo atendimento necessário do Centro de Saúde da sua cidade. Se você desistir de participar da pesquisa em algum momento, também não tem problema nenhum, só pediremos para que avise seus pais ou responsáveis sobre sua decisão para eles informarem a pesquisadora responsável.

Os procedimentos deste estudo em que você participará serão: 1) responder algumas perguntas à pesquisadora responsável; 2) você ganhará de presente um frasco contendo uma solução que você irá bochechar 3mL, durante 1 minuto, entre 3 a 5 vezes ao dia, durante 2 meses. Não se esqueça!!! VOCÊ NÃO PODE ENGOLIR A SOLUÇÃO, OK? Você vai bochechar e depois de 1 minuto vai cuspir e jogar TUDO fora, e não coloque água na boca depois disso por pelo menos 30 minutos.

A ilustração abaixo irá te mostrar como fazer esse procedimento passo a passo:



Talvez você se sinta cansado ou desconfortável por realizar os bochechos todos os dias, se isso acontecer, você pode entrar em contato com a pesquisadora que te dará todo suporte. Depois disso, vamos saber se essa solução irá prevenir as pessoas da sua cidade de se contaminarem pelo COVID-19 e se irá ajudar a melhorar caso tenham febre, tosse, mal-estar, falta de ar. Nunca falaremos para ninguém, além de seus pais ou responsáveis, sobre sua participação neste estudo.

Além do frasco com a solução, você não receberá nenhum outro presente ou dinheiro se aceitar participar desta pesquisa. Você ficará com um papel igual este onde tem escrito o nome, telefone, e-mail e endereço dos responsáveis por essa pesquisa, para que você possa encontrá-los quando quiser. Somos Paulo Sérgio da Silva Santos, (14) 3226-6113 - [paulosss@usp.br](mailto:paulosss@usp.br) e Verônica Caroline Brito Reia, (14) 3582-1220 - [veronicabr@usp.br](mailto:veronicabr@usp.br) e você pode nos encontrar neste endereço: Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla 9-75 – Bauru SP ou pelo e-mail descrito acima.

Eu confirmo ter recebido explicações e informações por escrito sobre a pesquisa que irei participar.

Eu \_\_\_\_\_, do sexo \_\_\_\_\_, com idade de \_\_\_\_\_ anos, morador (a) da cidade de Uru- SP concordo em participar da pesquisa após entender o que vai ser feito comigo, o que pode acontecer comigo e o porquê pode ser bom eu participar.

Bauru - SP, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Menor

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador (a)

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Qualquer denúncia ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:

**Horário e local de funcionamento:**

Comitê de Ética em Pesquisa

Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das **14hs às 17 horas**, em dias úteis. Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901. Telefone/FAX: (14)3235-8356. E-mail: **cep@fob.usp.br**.

Rubrica do Participante da Pesquisa:

---

---

## APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS RESPONSÁVEIS PELO MENOR DE IDADE

O menor de idade pelo qual o (a) senhor (a) é responsável está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO COM ANTISSÉPTICO ORAL PHTALOX® E A RELAÇÃO COM O QUADRO CLÍNICO DE INDIVÍDUOS QUE APRESENTAM DIAGNÓSTICO DE COVID-19” que tem por objetivo verificar a ação do antisséptico bucal **Phtalox** na redução da incidência de COVID-19 através de um estudo epidemiológico na população, sob responsabilidade do Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos.

Caso você autorize, seu filho irá realizar bochecho/gargarejo com 3mL da solução, por 1 minuto, pelo menos 3 vezes ao dia podendo ser escolhido (ao acordar, após o café da manhã, almoço, jantar e antes de dormir), por 2 meses a partir do momento em que receber a solução para bochecho. A participação dele (a) não é obrigatória e, a qualquer momento, poderá desistir da pesquisa. Tal recusa não trará prejuízos em sua relação com o pesquisador ou com o atendimento no Centro de Saúde do Município de Uru-SP. Tudo foi planejado para minimizar os riscos da participação dele (a), porém se ele (a) apresentar cansaço e/ou desconforto ao realizar o bochecho/gargarejo o pesquisador deverá ser informado. Caso o menor de idade pelo qual o (a) senhor (a) é responsável tenha algum problema em função de sua participação na pesquisa terá obrigatoriedade de indenização.

O (A) senhor (a) e o menor de idade pelo qual é responsável não receberão remuneração pela participação. A participação dele (a) poderá contribuir para redução da quantidade de vírus na boca e garganta ocasionando melhora clínica se houver contato com o coronavírus, prevenção de contágio e transmissão. As suas respostas não serão divulgadas de forma a possibilitar a identificação. Além disso, o (a) senhor (a) está recebendo uma cópia deste termo onde consta o telefone dos pesquisadores principais, podendo tirar dúvidas agora ou a qualquer momento.

Os pesquisadores Paulo Sérgio da Silva Santos, (14) 3226-6113 - [paulosss@usp.br](mailto:paulosss@usp.br) e Verônica Caroline Brito Reia, (14) 3582-1220 - [veronicabr@usp.br](mailto:veronicabr@usp.br) informam que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos que funciona na Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das **14 às 17 horas**, em dias úteis no endereço: Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75, Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901, telefone/FAX: (14) 3235-8356, e-mail: [cep@fob.usp.br](mailto:cep@fob.usp.br). Se necessário, pode-se entrar em contato com esse Comitê o qual tem como objetivo assegurar a ética na realização das pesquisas com seres humanos.

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:



**CONSENTIMENTO**

Eu, \_\_\_\_\_, portador da cédula de identidade RG: \_\_\_\_\_ e CPF: \_\_\_\_\_, responsável pelo menor de idade \_\_\_\_\_ declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios da participação do menor de idade nesta pesquisa.

(  ) Aceito que ele (a) participe    (  ) Não aceito que ele (a) participe

Bauru - SP, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável pelo menor de idade

Rubrica do Pesquisador Responsável:

Rubrica do Participante da Pesquisa:

**ANEXOS**

---

---

## ANEXO I - QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO

<b>I. DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS</b>	
Idade:	Sexo:
Grau de instrução:	0- Sem estudo
	1- Ensino fundamental incompleto ( )
	2- Ensino fundamental completo ( )
	3- Ensino médio incompleto ( )
	4- Ensino médio completo ( )
	5- Nível superior ( )
Ocupações:	1- Ocupações superiores de gestão administrativas e profissionais: chefes executivos e oficiais superiores, oficiais das forças armadas, oficiais superiores da polícia, bombeiros, prisões, marketing, vendas, diretores financeiros, engenheiros civis, médicos, advogados, arquitetos, cientistas, programadores e profissionais de desenvolvimento de software, pilotos de aeronaves, jornalista, professores primários/secundários, enfermeiros, assistentes sociais, artistas, jogadores desportivos, executivos de vendas de empresas, agentes imobiliários ( )
	2- Ocupações intermediárias: paramédicos, oculistas, agentes da polícia como sargento e abaixo, ocupações administrativas, secretários de banco e de escritório portuário, secretários, gerentes e proprietários de salão de cabeleireiro, restaurante, garagem, lojistas, agricultores, carpinteiros ou estucadores independentes ( )
	3- Ocupações de rotina e manuais: eletricitas, canalizadores, técnicos e mecânicos de veículos, condução de comboios, engenheiros de vídeo e áudio de TV, padeiros, chefes de cozinha, agentes de apoio comunitário da polícia, motoristas de autocarros e camionetes, garçons e empregadas de mesa, empregados de bar, limpadores, estacionamento, tratadores, operários de chapas metálicas e rebitadores, montadores de janelas; quando não empregadores ou trabalhadores independentes: instrutores de academia, recepcionistas, enfermeiros dentários, prestadores de cuidados, telefonistas, trabalhadores agrícolas, enchedores de prateleiras, pedreiros, telhadores, carpinteiros, estucadores, pintores, cabeleireiros ( )

Fonte: Elaborado pelo autor

<b>II. PERGUNTAS ESPECÍFICAS RELACIONADAS AO COVID-19</b>	
Teve diagnóstico confirmado para COVID-19?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Teve contato com alguém contaminado para COVID-19?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Se sim, qual teste foi feito para a detecção de COVID-19?	<input type="checkbox"/> Nenhum <input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> TR <input type="checkbox"/> RT-PCR e TR
Teve alguma sintomatologia?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Se sim, qual a gravidade dos sintomas?	1- Leve: febre, dor de garganta, tosse, cefaleia, perda de olfato e paladar, vômito ( ) 2- Moderado: pneumonia não grave, febre, tosse, respiração rápida, falta de ar ( ) 3- Grave: pneumonia não grave, dificuldade respiratória grave, febre, tosse, respiração rápida ( ) 4- Crítico: síndrome respiratória aguda, grave, colapso pulmonar ( )
Data de início do uso da solução contendo ADF:	

Fonte: Elaborado pelo autor

## ANEXO II - PARECER CONSTUBISTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA DE PESQUISA EM SERES HUMANOS (CEP)

USP - FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA DE BAURU DA  
USP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO COM ANTISSEPTICO ORAL PHTALOX® E A RELAÇÃO COM O QUADRO CLÍNICO DE INDIVÍDUOS QUE APRESENTAM DIAGNÓSTICO DE COVID-19

**Pesquisador:** PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 39327120.3.0000.5417

**Instituição Proponente:** Universidade de Sao Paulo

**Patrocinador Principal:** FABIANO VIEIRA VILHENA

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.395.674

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo, longitudinal, epidemiológico realizado com todos os habitantes da cidade de Uru-SP, que serão recrutados pela pesquisadora mestranda que passará de casa em casa de todos os habitantes do município explicando sobre a pesquisa, preenchendo o questionário estruturado e o TCLE aos que aceitarem participar. Posteriormente, será distribuída a solução de Phtalox, individualmente, com orientações para bochecho/gargarejo por 30 dias e no período de 60 dias serão analisados por meio de desfecho clínico quantos pacientes desenvolveram infecção por COVID-19.

#### Objetivo da Pesquisa:

O presente estudo tem como objetivo verificar a ação do antisséptico bucal Phtalox na redução da incidência de COVID-19 através de um estudo epidemiológico na população de um município.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos dessa pesquisa podem incluir o cansaço e/ou desconforto, ou intolerância ao realizar o bochecho/gargarejo, os quais poderão ser reportados ao pesquisador sobre as dificuldades para ser adequado.

Os benefícios incluem redução da carga viral em orofaringe ocasionando melhora clínica dos indivíduos, prevenção de contágio e contaminação contribuindo de maneira exponencial na melhora daqueles acometidos pelo vírus na pandemia, como também, na prevenção dos não

**Endereço:** DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

**Bairro:** VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

**UF:** SP **Município:** BAURU

**Telefone:** (14)3235-8356

**Fax:** (14)3235-8356

**E-mail:** cep@fob.usp.br

**USP - FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA DE BAURU DA  
USP**



Continuação do Parecer: 4.395.674

acometidos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de versão 2 para correção de pendências.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todas as pendências foram atendidas e os documentos estão adequados.

**Recomendações:**

Recomenda-se inserir no TCLE do responsável a obrigatoriedade de indenização caso o participante tenha algum problema em função de sua participação na pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado sem restrições de ordem ética.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Esse projeto foi considerado APROVADO ad referendum deste CEP, devido à pandemia da COVID-19 e por orientações da CONEP, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1640210.pdf	05/11/2020 14:28:59		Aceito
Outros	CEP_Termo_de_Aquiescencia_Prefeitura de Uru.pdf	05/11/2020 14:23:48	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
Folha de Rosto	CEP_Folha_de_Rosto.pdf	04/11/2020 16:07:52	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
Outros	CEP_Carta_de_oficio.pdf	02/11/2020 15:52:27	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CEP_TCLE_pais_ou_responsaveis_pelo_menor_de_idade.pdf	02/11/2020 12:33:56	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito

**Endereço:** DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9  
**Bairro:** VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA      **CEP:** 17.012-901  
**UF:** SP      **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8356      **Fax:** (14)3235-8356      **E-mail:** cep@fob.usp.br

**USP - FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA DE BAURU DA  
USP**



Continuação do Parecer: 4.395.674

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CEP_Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.pdf	02/11/2020 12:29:46	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_Mestrado.pdf	02/11/2020 12:07:57	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CEP_TALE_13_a_17_anos.pdf	02/11/2020 12:01:04	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CEP_TALE_10_a_12_anos.pdf	02/11/2020 12:00:34	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
Outros	CEP_Termo_de_Aquiescencia.pdf	13/10/2020 15:10:27	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Compromisso_do_Pesquisador_com_os_Resultados_da_Pesquisa.pdf	02/10/2020 22:13:36	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	02/10/2020 22:12:31	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	02/10/2020 22:11:13	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito
Outros	Check_list.pdf	02/10/2020 21:57:41	Verônica Caroline Brito Reia	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BAURU, 12 de Novembro de 2020

Assinado por:  
**Juliana Fraga Soares Bombonatti**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9  
**Bairro:** VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA      **CEP:** 17.012-901  
**UF:** SP      **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8356      **Fax:** (14)3235-8356      **E-mail:** cep@fob.usp.br