

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
**Faculdade de Ciências de Saúde Programa  
de Pós-Graduação em Odontologia**



Dissertação de Mestrado

EFEITO DA OZONIOTERAPIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES  
COM XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO PÓS-RADIOTERAPIA DE  
CABEÇA E PESCOÇO: UM ESTUDO TRANSVERSAL

**Waltencyr Mendes Pereira Neto**

Brasília, 31 de outubro de 2023

Waltencyr Mendes Pereira Neto

EFEITO DA OZONIOTERAPIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES  
COM XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO PÓS-RADIOTERAPIA DE  
CABEÇA E PESCOÇO: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo

Brasília, 2023

**WALTENCYR MENDES PEREIRA NETO**

**EFEITO DA OZONIOTERAPIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES  
COM XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO PÓS-RADIOTERAPIA DE  
CABEÇA E PESCOÇO: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Data da defesa: 31 de outubro de 2023

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo  
(Orientador)

---

Prof. Dra. Flaviana Soares Rocha

---

Prof. Dra. Neuza Maria Souza Picorelli Assis

À minha mãe, Elizabete, pelo  
apoio constante em minha trajetória.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela Fé me dada, e por se fazer presente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais Elizabete e Carlos Alberto, por serem precursores de todas as minhas conquistas.

As minhas avós Dirce (*in memoriam*) e Jara por todo cuidado e carinho.

À minha noiva Rhayssa, por sempre estar ao meu lado.

Ao Professor Sérgio Bruzadelli Macedo, o qual tive a honra de tê-lo como orientador, por todo conhecimento compartilhado.

À Maria Teresa Maiolini, por toda disposição em fazer esse trabalho dar certo.

Ao Projeto de Ozonioterapia do HuB/UnB e toda equipe por todo auxílio.

Aos pacientes que fizeram parte do estudo, por toda paciência e colaboração.

À Faculdade de Odontologia da Universidade de Brasília por viabilizar a realização desse trabalho, e aos professores por todos os ensinamentos.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, aqui representada pela Prof. Neuza Maria Souza Picorelli Assis, pela minha formação.

## RESUMO

Anualmente, mais de meio milhão de pacientes no mundo são diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço e, desses casos, aproximadamente 75% são tratados com radioterapia. Essa radiação frequente afeta os tecidos glandulares da região levando ao surgimento da xerostomia/hipossalivação. Essa deficiência ou ausência de saliva pode provocar várias alterações como dor, suscetibilidade à ulcerações, disfagia, disfonia, dentre outras, o que afeta a qualidade de vida desses pacientes, com impactos negativos tanto emocionalmente quanto mentalmente. A ozonioterapia vem se mostrando muito eficaz em diversas áreas da medicina e odontologia, em especial devido a sua característica antioxidante, bem como no aumento da vascularização e sistema imunológico. O objetivo desse estudo foi avaliar a qualidade de vida dos pacientes com xerostomia/hipossalivação após radioterapia de cabeça e pescoço antes e após o tratamento com gás ozônio. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e teve o início de sua execução após sua aprovação. Foram avaliados 9 pacientes e aplicado o questionário Related Quality of Life Scale (XeQoLS) antes e após o tratamento com ozônio, que foi aplicado na glândula parótida bilateralmente em sua forma gasosa na concentração de 10 µg / mL (micrograma), aplicado 1 mL por ponto, em 3 pontos distintos. Foram 7 pacientes do sexo masculino e 2 do sexo feminino. A média dos scores antes do tratamento foi de cerca de 50,77 (máximo de 60) e após o tratamento com ozônio foi de 15,55 (mínimo de 0), todos os pacientes alegaram melhora da salivagem após o tratamento. Pode-se concluir que o gás ozonizado foi efetivo na melhora da qualidade de vida dos pacientes com xerostomia e hipossalivação após a radioterapia de cabeça e pescoço.

**Palavras-chave:** xerostomia; radioterapia; ozonioterapia; ozônio; qualidade de vida

## ABSTRAT

Annually, more than half a million patients worldwide are diagnosed with head and neck cancer and, of these cases, approximately 75% are treated with radiotherapy. This frequent radiation affects the glandular tissues in the region, leading to xerostomia/hyposalivation. This deficiency or absence of saliva can cause several changes such as pain, susceptibility to ulcerations, dysphagia, dysphonia, among others, which affects the quality of life of these patients, with negative impacts both emotionally and mentally. Ozone therapy has proven to be very effective in several areas of medicine and dentistry, especially due to its antioxidant characteristics, as well as increasing vascularization and the immune system. The objective of this study was to evaluate the quality of life of patients with xerostomia/hyposalivation after head and neck radiotherapy before and after treatment with ozone gas. The study was submitted to the Research Ethics Committee and began execution after approval. 9 patients were evaluated and the Related Quality of Life Scale (XeQoLS) questionnaire was applied before and after treatment with ozone, which was applied to the parotid gland bilaterally in its gaseous form at a concentration of 10 µg / mL (microgram), applied 1 mL per point, at 3 different points. There were 7 male and 2 female patients. The average score before treatment was around 50.77 (maximum of 60) and after ozone treatment it was 15.55 (minimum of 0), all patients claimed improvement in salivation after treatment. It can be concluded that ozonated gas was effective in improving the quality of life of patients with xerostomia and hyposalivation after head and neck radiotherapy.

**Keywords:** xerostomia; radiotherapy; ozone therapy; ozone; quality of life.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** — Glândula Parótida, Glândula Submandibular e Glândula Sublingual\_\_\_\_\_17
- Figura 2** – Glândulas Salivares maiores em suas posições junto à mandíbula e ao músculo milo-hióide\_\_\_\_\_18
- Gráfico 1** – Redução do impacto negativo da qualidade de vida dos pacientes após ozonioterapia.\_\_\_\_\_34
- Gráfico 2** – Scores iniciais e finais dos pacientes tratados com ozonioterapia \_\_\_\_\_35
- Gráfico 3** – Scores iniciais e finais de cada pergunta do questionário dos pacientes tratados com ozonioterapia\_\_\_\_\_35



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM	Articulação Temporomandibular
DM	Diabetes Mellitus
DTM	Desordem Temporomandibular
Gy	Gray
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
HUB-UnB/EBSERH	Hospital Univerátio de Brasília
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ml/min	Mililitro/minuto
Nrf2	Fator nuclear eritróide 2
O <sub>3</sub>	Ozônio
OHIP	Oral Health Impact Profile
XeQoLS	Xerostomia Quality of Life Scale

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	<b>11</b>
<b>2. Revisão de literatura</b>	<b>16</b>
2.1 Glândulas Salivares	16
2.2 Câncer de cabeça e pescoço	18
2.3 Alteração no fluxo salivar e seu tratamento	20
2.4 Ozônio e a ozonioterapia	25
2.5 “XeQoLS – Xerostomia Related Quality of Life Scale”	30
<b>3. Objetivos</b>	<b>31</b>
<b>4. Materiais e Métodos</b>	<b>32</b>
<b>5. Resultados</b>	<b>34</b>
<b>6. Discussão</b>	<b>41</b>
<b>7. Conclusão</b>	<b>44</b>
<b>8. Referências</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO A – COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO B – QUESTIONÁRIO XeQoLS</b>	<b>54</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Anualmente, mais de meio milhão de pacientes no mundo são diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço e, desses casos, aproximadamente 75% são tratados com radioterapia [1]. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de boca aparece como a 6ª neoplasia maligna mais incidente no mundo e representa um total de 3% a 5% de todos os tumores nos países ocidentais, constituindo um problema de saúde pública no Brasil e no mundo [2].

Essa radiação pode ocasionar alterações nos tecidos saudáveis da região, dentre eles as glândulas salivares. A dose de radiação ionizante, quantidade de tecido glandular exposto, e a resposta individual do paciente são os principais fatores que influenciam as alterações glandulares. É possível que danos severos aconteçam após doses cumulativas variando de 26 a 39 Gy (gray), diminuindo a taxa de fluxo salivar em níveis drásticos [3].

A saliva é um dos fluidos corporais mais importantes que existem, sua deficiência ou ausência pode provocar várias alterações como dor, suscetibilidade à ulcerações, disfagia, disfonia, dentre outras. As glândulas salivares maiores são comumente atingidas pela radiação de cabeça e pescoço, em cerca de 70% dos pacientes, como consequência disso pode ocorrer hipossalivação e xerostomia [3].

Além de dor e desconforto, pode também causar alteração na fala, mastigação, deglutição. Nesse sentido, o cirurgião-dentista é o profissional responsável pela prevenção e tratamento das alterações salivares decorrentes da radioterapia na região de cabeça e pescoço [2].

Uma atenção especial deve ser dada a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com a diminuição do fluxo salivar. Estudos têm demonstrado que a perda ou deficiência da salivação tem importante influência em alterações psicológicas e impactos negativos na qualidade de vida [4]. À vista disso, é possível encontrar na literatura o reflexo da diminuição do fluxo salivar, avaliando

40 pacientes com xerostomia onde foi encontrado um impacto negativo nos escores de qualidade de vida utilizando o questionário Oral Health Impact Profile (OHIP), o que gera consequências no bem-estar mental e emocional desses pacientes [5].

Procedimentos terapêuticos coadjuvantes para aumentar a quantidade de saliva já são ofertados aos pacientes com taxas reservadas de sucesso, como os estimulantes usados para produção de saliva (agentes sialogênicos), hidratantes bucais, bem como ingestão de maiores quantidades de água e mastigação de alimentos duros e goma de mascar sem açúcar e, mais recentemente, acupuntura [6].

Nesse sentido, tem sido reportado essas e várias outras terapias para melhora desses efeitos indesejados da radioterapia. Entretanto, não há na literatura a presença de estudos que correlacionem o uso do ozônio nesses pacientes.

O ozônio normalmente está presente na estratosfera na forma de gás composto por três átomos de oxigênio, oxigênio triatômico (O<sub>3</sub>). O O<sub>3</sub> é considerado um oxidante poderoso [7]. Dependendo da concentração e frequência, seu uso é justificado por sua ampla aplicação biológica, que cobrem um potencial efeito antimicrobiano, antiviral e antifúngico, bem como a ativação do sistema imunológico, a indução de cicatrização de feridas, o aumento da oxigenação tecidual local e da expressão de fatores de crescimento [8,9].

Devido a estas propriedades, o uso do ozônio vem se tornando cada vez mais comum na medicina e odontologia. Com destaque demonstrado pela literatura científica o seu uso nas feridas diabéticas, por sua ação bactericida e aumento da revascularização [10].

Na odontologia, diversas áreas tem utilizado esta terapêutica com o objetivo de diminuir a contaminação microbiana em um primeiro momento, e o estímulo do reparo em seguida. Assim, o ozônio tem sido muito utilizado na periodontia e nas necroses ósseas dos maxilares, tais como osteomielite, osteoradionecrose e necrose medicamentosa de maxila e mandíbula. Além disso, seu uso pode ser estendido para diversos procedimentos clínicos como:

Tratamento de lesões cariosas, ulcerações e lesões herpéticas, desinfecção de cavidades, canais radiculares e bolsas periodontais, e até mesmo higienização de próteses dentárias [11].

O ozônio pode ter ação na melhora do oxigênio celular, defesas antioxidantes, imunomodulação e no sistema vascular. Assim, o ozônio é benéfico para o tratamento de necrose óssea ou áreas de cirurgia oral em pacientes que usam drogas como bisfosfonatos, uma vez que estimulam a proliferação celular e cicatrização de tecidos moles [11]. O ozônio também é eficaz quando aplicado sob a forma de água ozonizada em feridas ulceradas na cavidade bucal, em pacientes com doença de Behçet, promovendo melhor e mais rápida cicatrização das feridas [12].

A ozonioterapia também já foi estudada na redução da sintomatologia das alterações das articulações, seu efeito na articulação temporomandibular (ATM) de pacientes com disfunção temporomandibular (DTM), aplicado sob a forma gasosa, tem se mostrado promissor na redução dos sintomas e queixas em comparação com uso de medicação, sendo uma forma eficaz e segura para tratar a dor causada por DTM [13].

Bem como na odontologia, o uso do ozônio tem se mostrado eficaz e promissor em diversas áreas da medicina. Um estudo demonstrou a ação antioxidante do ozônio em ratos com diabetes mellitus, e os resultados indicaram que a combinação de tratamento com insulina e ozônio (em doses calculadas) leva a um aumento mais significativo nos estados metabólicos, oxidativos e vasculares, refletindo em uma menor incidência de complicações em decorrência do diabetes [14].

O ozônio também vem sendo utilizado no tratamento e na prevenção de lesões isquêmicas dos testículos. Isso está associada à eficaz regulação do estresse oxidativo em nível celular promovido pelo ozônio, e estudos identificaram vários mecanismos bioquímicos que elevam as atividades antioxidantes, preparando o tecido para a exposição ao estresse oxidativo. Assim, o ozônio atua na regularização da oxidação impedindo a progressão de lesões isquêmicas em torções testiculares experimentais [15].

Além disso, o ozônio se mostrou eficaz no tratamento de hiperplasia benigna de próstata. Um estudo avaliou 30 pacientes que não responderam ao tratamento convencional, sendo que esses pacientes foram submetidos à injeção intraprostática e avaliados periodicamente. Ao final do estudo pode-se concluir que o ozônio foi eficaz na redução do volume da próstata [16].

Há também relato da ação do ozônio através de hemoterapia em pacientes que sofreram infarto cerebral agudo, onde promoveu recuperação cerebral e reduziu a lesão pré-existente [17].

O ozônio vem sendo estudado no tratamento de fadiga em pacientes em tratamento oncológico, sabe-se que com o seu uso há um aumento da oxigenação e do metabolismo celular, sendo eficaz desta alteração de fundo metabólico oxidativo [18,19]. Além disso, outro estudo demonstrou que a terapia com ozônio forneceu uma melhora clinicamente relevante em pacientes com dor pélvica crônica secundária ao tratamento oncológico [20].

Em relação aos danos causados pela radioterapia, um estudo pesquisou o uso do ozônio na prevenção de danos aos testículos expostos à radioterapia em ratos. Este estudo demonstrou o ozônio apresenta efeito tanto preventivo como terapêutico no dano testicular causado por radiação. Esse dano da radioterapia é justificado pela presença de radicais livres, interagindo com proteínas, lipídios e nucleotídeos, o que perturba o metabolismo, proliferação e diferenciação das células. Assim é justificado a utilização de agentes antioxidantes, como o ozônio. Além disso, ele apresenta outros importantes efeitos como a modulação imunológica, neoangiogênese e aumento da oxigenação dos tecidos [21].

Por fim, foi demonstrado que o ozônio em baixas concentrações não afeta a motilidade e a proliferação de células cancerosas in vitro, podendo ser utilizado na medicina como um tratamento adjuvante/complementar para uma variedade de doenças [24]. Pelo contrário, no câncer, o ozônio inibiu o crescimento de diferentes células tumorais humanas (mama, cólon, ovário) sem afetar as linhas celulares não tumorais, potencializando o efeito de drogas quimioterápicas como 5-fluorouracil, cisplatina e etoposídeo [25]. Na verdade, nenhum efeito negativo foi encontrado até agora no uso do ozônio em pacientes oncológicos [24].

Assim, somado ao uso crescente do ozônio em todas as áreas da Odontologia e a sua baixa toxicidade, esse trabalho tem como objetivo verificar o impacto do gás de ozônio na salivação dos pacientes com xerostomia ou hipossalivação pós-radioterapia e seu impacto na qualidade de vida desses pacientes.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Glândulas Salivares

A saliva é indispensável para a manutenção de uma boa saúde oral, tendo como seu principal componente a água (99%), apresentando ainda na sua composição outros componentes como sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato, fosfatos, imunoglobulinas, proteínas, enzimas, mucina, ureia e amônia, sendo produzido entre um litro e 1,5 litros por dia [26].

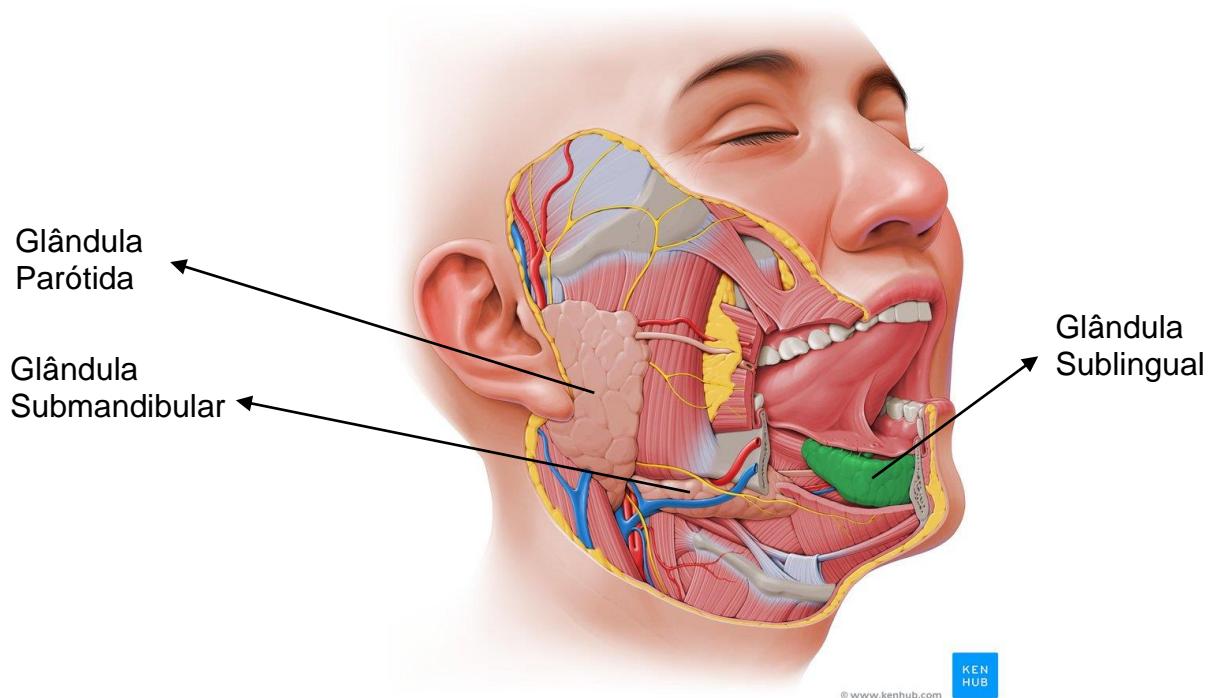
Esta substância tem diversas funções no organismo humano, secretada pelas glândulas salivares para a boca, a saliva tem um papel: protetor, que inclui a limpeza da cavidade oral e digestivo, que envolve a deglutição e o processamento dos alimentos, através da presença da proteína amilase. Concomitantemente, esta mantém o pH neutro na cavidade oral e previne a erosão e desmineralização dos dentes. Além disso, a saliva desenvolve um papel de enorme importância na proteção antimicrobiana, uma vez que contém na sua composição proteínas diversas, que inibem o crescimento e aglutinação de bactérias e vírus. Estas proteínas salivares e a mucina cooperam na lubrificação e proteção dos tecidos moles orais e resguardam a mucosa oral de agentes químicos, microbianos e físicos que possam ferir o epitélio oral [26].

As glândulas salivares podem ser classificadas em glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) e menores (palatinas, labiais, bucais e linguais) [27]. Em relação à produção de saliva, cerca de 90% é produzida pelos três pares de glândulas maiores, enquanto as glândulas salivares menores fornecem o restante. Um quarto da produção salivar total é produzida pelas parótidas, 65 a 70% pelas submandibulares, 7 a 8% pelas sublinguais e menos de 10% pelas glândulas salivares menores. Durante o fluxo salivar estimulado esta proporção da participação das glândulas na secreção se mantém, porém, no caso das parótidas há um aumento na produção de quase 50% [28].

Especificamente em relação à anatomia das glândulas salivares maiores, a parótida situa-se entre o músculo esternocleidomastoideo e a borda posterior

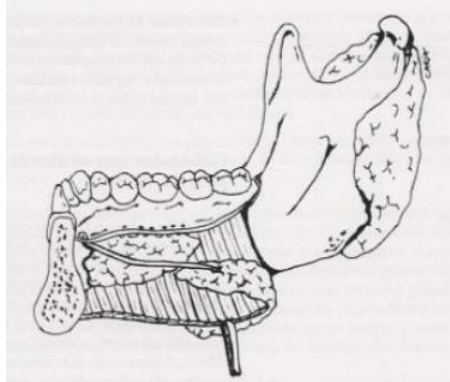


do ramo da mandíbula. Acima, limita-se com a ATM e o meato acústico cartilágneo, e abaixo, estende-se até o nível do ângulo da mandíbula. Ambas as partes dessa (superficial e profunda) abraçam a mandíbula e os músculos masseter e pterigoideo medial nela inseridos. O ducto parotídeo, ou ducto de Stensen, se abre próximo ao segundo molar superior, no qual existe uma saliência, a papila parotídea (Figura 1) [27,29].



**Figura 1- Glândula Parótida, Glândula Submandibular e Glândula Sublingual** (Fonte: Kenhub, 2023)

A glândula submandibular, que tem a metade do tamanho da parótida, situa-se parte na fóvea mandibular enquanto a outra parte ocupa o espaço submandibular, se relacionando com os músculos milo-hioideo e hioglosso. Seu ducto excretor, ducto de Wharton, cruza o nervo lingual e abre-se na carúncula sublingual ao longo do freio da língua. Por fim, a sublingual (a menor de todas elas) situa-se no soalho da boca, descansa sobre o músculo milo-hioideo e faz saliência na mucosa (prega sublingual), diferentemente das outras glândulas salivares maiores, não tem um ducto único, mas uma dúzia de ductos sublinguais menores, ou até mais, que se abrem separadamente na prega sublingual, variando geralmente em número de 10 a 30 (Figuras 2 e 3) [27,29].



**Figura 2 - Glândulas Salivares maiores em suas posições junto à mandíbula e ao músculo milo-hióideo.** (Madeira, 2010)

A secreção da saliva é uma operação de dois estágios: o primeiro envolve os ácinos e o segundo envolve os ductos salivares. A produção da saliva primária contém ptialina e/ou mucina em solução de íons sob concentrações não muito diferentes das típicas dos líquidos extracelulares. À medida que a secreção primária flui pelos ductos, ocorrem dois importantes processos de transporte ativo que modificam bastante a composição iônica da saliva, tornando a secreção salivar secundária hipotônica em relação ao plasma [30].

## 2.2 Câncer de Cabeça e Pescoço

O câncer de cabeça e pescoço foi o sétimo câncer mais comum no mundo em 2018 (890.000 novos casos e 450.000 mortes), respondendo por 3% de todos os cânceres (51.540 novos casos) e pouco mais de 1,5% de todas as mortes por câncer (10.030 mortes) nos Estados Unidos. Tipicamente diagnosticados em pacientes idosos em associação com o uso exagerado de tabaco e álcool, os cânceres de cabeça e pescoço estão diminuindo lentamente globalmente, em parte devido à diminuição do uso de tabaco [31].

Mais especificamente, o câncer de boca tem sido um grande foco de interesse entre os pesquisadores da área da saúde porque, se não diagnosticado de forma precoce, pode levar a altas taxas de morbidade ou até mesmo serem fatais. O INCA estimou cerca de 576 mil novos casos de câncer no Brasil em 2014. Segundo o mesmo Instituto, o câncer de boca corresponde a 11,54% de câncer em homens, é o 5º câncer mais frequente entre homens e o 12º câncer mais frequente entre as mulheres, ou seja, representa 3,92% dos casos de câncer

entre as mulheres [30].

Uma alta taxa de paciente é diagnosticada em estágios avançados, requerendo um tratamento mais invasivo, incluindo cirurgia, radioterapia, ou quimioterapia aplicada isoladamente, ou em associação com outro tratamento, dependendo da localização do tumor, grau, estágio clínico e condição física do paciente. A escolha da terapêutica é feita pelo tipo de tumor e invasão aos tecidos adjacentes, e sabe-se que não há nenhum tratamento com a capacidade de destruir células tumorais sem causar a morte de pelo menos algumas células normais [2,30].

A radioterapia é comumente escolhida para esses tipos de tumores haja vista a boa resposta destes à radiação, ela pode ser do tipo curativa (controlar e erradicar o tumor), adjuvante (administrada antes ou após tratamento cirúrgico) ou paliativa (diminuição de sinais e sintomas como sangramento e dor sem visar à cura da doença) [2]. Da totalidade dos diagnósticos, aproximadamente 75% são encaminhados para tratamento com radioterapia [1].

A cirurgia combinada com radioterapia tem sido um dos mais tratamentos comuns para tumores malignos avançados de cabeça e pescoço. Embora esta modalidade terapêutica tenha obtido altos níveis de cura e maior sobrevida, seus efeitos colaterais são bastante graves [30].

O tratamento com radiação é baseado no princípio de citotoxicidade contra células malignas e é mais eficaz durante a mitose celular e inespecífico para todas as células expostas à radiação. Como consequência, células não neoplásicas expostas à radiação também são submetidas à destruição, fato que limita a dosagem a ser usada na terapia do câncer [30]. Os principais efeitos colaterais da radioterapia à região da cavidade oral podendo estar presente durante a vigência ou mesmo após o tratamento, se manifestando como dermatite, mucosite, perda do paladar, xerostomia, osteorradição necrose, trismo, candidíase e cáries de radiação, entre outros, principalmente quando associada com a quimioterapia [30,32].

O efeito dessa radiação nos tecidos pode ser direto ou indireto. O efeito

direto ioniza o DNA, enquanto que o efeito indireto é o mais prejudicial e acontece através do processo de hidrólise. Elétrons de alta energia interagem com moléculas de água produzindo radicais livres altamente reativos. Dois terços do total do dano celular é causado por esses radicais [33].

Os radicais livres são átomos ou moléculas que possuem pelo menos um elétron desemparelhado em seus orbitais externos. Isso permite a transferência de elétrons com moléculas vizinhas. Esses radicais livres podem agir como aceptores ou doadores de elétrons, criando alterações no ambiente molecular ao seu redor [34].

Espécies reativas são formadas em um cenário de reações de óxido-redução, ou seja, ou cedem o elétron desemparelhado, oxidando-se, ou recebem outro, reduzindo-se. Portanto, os radicais livres ou causam, ou resultam dessas reações de óxido-redução. Por conseguinte, o dano celular resulta basicamente de ataque desses radicais sobre as macromoléculas, tais como DNA, lipídios, açúcares e proteínas, sendo que a membrana celular é um dos principais focos de ação desses radicais. Essas reações causam mudanças nas propriedades físicas e químicas das membranas, tendo como consequência perda da seletividade nas trocas iônicas, alterações de permeabilidade, formação de produtos citotóxicos como o malondialdeído, expansão de líquido intracelular e risco de liberação do conteúdo das organelas culminando com a morte celular [35].

Nesse sentido, acredita-se que o dano causado nas glândulas salivares é dado pelo efeito indireto da radiação. Ou seja, a formação de radicais livres geram dano tecidual representado pelo eixo dos três Hs: Hipocelular-hipovascular-hipóxico [33].

### 2.3 Alteração no fluxo salivar e seu tratamento

A hipossalivação (redução do fluxo salivar) e a xerostomia (boca seca) são as consequências diretas mais comuns durante e após o tratamento por radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço[5,29]. A xerostomia induzida pela radiação é uma séria complicação consequente deste tratamento.

Frequentemente, ocorre em um estágio precoce da radioterapia, afetando fortemente as atividades diárias dos pacientes. Quanto maior a dose de radiação em que as glândulas salivares são expostas, maior a probabilidade da xerostomia se tornar irreversível. Como consequência disso, a qualidade de vida do paciente é muito prejudicada [29].

A prevalência dessa condição em pacientes submetidos a radioterapia pode variar de 90% a 100%. As alterações no fluxo salivar começam a correr cerca de uma semana após o início do tratamento. A saliva residual torna-se viscosa e não tem mesmo poder de lubrificação devido a uma diminuição na quantidade de mucina. Há também uma queda acentuada no pH, o que significa que a saliva se torna mais ácida devido a mudanças na concentração de cálcio, sódio e bicarbonatos. Essas alterações podem favorecer o acúmulo de placa bacteriana e desenvolvimento de cárie relacionada à xerostomia, também chamada de “cárie de radiação”, além disso, há uma mudança na microbiota bucal favorecendo o surgimento de infecções oportunistas [30].

A dose de radiação ionizante, quantidade de tecido salivar exposto, e a resposta individual do paciente são os principais fatores que influenciam as alterações glandulares. É possível que danos irreversíveis aconteçam após doses cumulativas variando de 26 a 39 Gy, e a taxa de fluxo salivar pode diminuir em 10% daquele apresentado antes da radiação [3].

Para avaliação da xerostomia, os testes básicos incluem a taxa de fluxo salivar estimulado e a taxa de fluxo não estimulado ou espontâneo [36,37]. O volume do fluxo salivar produzido é medido durante cinco minutos e após o tempo divide-se o total de saliva por cinco, resultando em volume de saliva em mililitro/minuto (ml/min) [36].

O fluxo salivar estimulado afere a saliva com algum componente que estimule sua salivação. Os materiais utilizados para a técnica são: hiperboloide para mastigação, frasco de boca larga, seringa hipodérmica e cronômetro. Já o fluxo salivar espontâneo afere a saliva sem qualquer estímulo [36].

Esses constituem os métodos mais simples de avaliação da secreção

salivar, valores muito baixos de fluxo salivar não estimulado e estimulado são definidos como  $< 0,1\text{mL/min}$  e  $< 0,7\text{ mL/min}$  respectivamente, sendo esses valores utilizados para diagnóstico de xerostomia [37].

O tratamento da xerostomia não é fácil [38]. Existem diversos tratamentos que podem ser ofertados aos pacientes acometidos pela deficiência ou ausência de salivação após o tratamento com a radioterapia, a iniciar por recomendações como: aumentar a ingestão de água, bebidas sem açúcar, gomas de mascar, balas sem açúcar e alimentos ricos em ácido ascórbico, ácido málico ou ácido cítrico. Também recomenda-se evitar café, refrigerantes, chás e alimentos muito salgados, não fumar ou ingerir bebidas alcoólicas. Essas medidas não medicamentosas procuram proporcionar maior conforto aos pacientes. Além das orientações não medicamentosas, há outras medidas como saliva artificial, transferência cirúrgica da glândula submandibular, sialogogos, acupuntura e laserterapia que auxiliam na estimulação e produção da saliva [36].

É importante salientar que, além de devolver conforto ao paciente, o objetivo da terapia é a prevenção de doenças oportunistas, uma vez que a diminuição do fluxo salivar também provoca a diminuição de proteínas diversas, que inibem o crescimento e aglutinação de bactérias, vírus e fungos. A terapia deve concentrar-se na prevenção da candidíase e ulceração dos tecidos periodontais e moles, uma vez os antibióticos e antifúngicos causam apenas melhorias temporárias, pois todas as infecções relacionadas à xerostomia tendem a recorrer [37].

As alternativas de saliva, também chamadas de saliva artificial, basicamente mantêm os tecidos bucais hidratados e possuem características biológicas e físicas semelhantes à saliva humana normal. Geralmente consiste em uma mistura de agentes tamponantes, derivados de celulose e agentes aromatizantes, e estão disponíveis em diferentes apresentações como líquidos, sprays, géis, óleos, enxaguante bucal, gomas de mascar e creme dental. A saliva artificial permite fornecer recursos umectantes importantes na proteção dos tecidos orais, no funcionamento adequado da fala e na finalidade alimentar. Além disso, atua minimizando a irritação na cavidade oral causada pela natureza

líquida, diferentemente da saliva natural [39].

Lam-ubol et al. (2020) [40] avaliaram a eficácia de géis de saliva artificial na melhora na redução de colonização de *Cândida* e nas propriedades da saliva em pacientes com xerostomia após radioterapia. Os géis de saliva podem melhorar o pH da saliva e diminuir o número de espécies de *Cândida*, porém nem todos os avaliados mostraram boas propriedades de tamponamento e melhora do fluxo salivar.

Os sialogogos são medicações que estimulam a salivação através do sistema nervoso parassimpático, como, por exemplo, a pilocarpina que é um agente com propriedades  $\beta$ -adrenérgicas que estimula os receptores colinérgicos na superfície das glândulas exócrinas, causando uma redução nos sintomas de xerostomia, porém seus efeitos colaterais como sudorese, aumento da frequência urinária, rubor, cansaço e náusea são comuns, diminuindo a fidelização ao tratamento por parte dos pacientes [38].

No intuito de avaliar o uso do laser de baixa frequência foram selecionados 23 pacientes com história de câncer em região de cabeça e pescoço tratados com radioterapia, todos esses apresentavam xerostomia ou hipossalivação grave, os pacientes foram divididos em 2 grupos, caso e controle, o laser foi utilizado pontualmente nas glândulas salivares maiores duas vezes por semana durante 6 semanas. Os pacientes foram avaliados quanto a salivação estimulada e não estimulada nos dois grupos, ao final do tratamento não houve diferença significativa na avaliação da melhora do fluxo salivar entre os grupos [3].

Palma et al. (2017) [41] também avaliaram o laser de baixa frequência na xerostomia pós-irradiação, os pacientes foram submetidos a 24 sessões e avaliados quanto ao fluxo salivar, pH e qualidade de vida. Encontraram aumentos significantes em ambos fluxos salivares (não estimulados:  $p = 0,0012$ ; estimulado:  $p < 0,0001$ ), e aumento no score médio de qualidade de vida ( $p < 0,0001$ ). A terapia a laser de baixa potência pareceu ser eficaz para atenuar a hipofunção salivar e aumentar o pH salivar de pacientes submetidos à radioterapia para o câncer de pescoço, com conseqüente melhoria da qualidade de vida.

Uma técnica inovadora é o uso da acupuntura no manejo da xerostomia associada à irradiação de tumores malignos de cabeça e pescoço, foi observado alívio acentuado do ressecamento após sessões de acupuntura [37].

Assy e Brand (2018) [39] realizaram uma revisão sistemática da literatura para investigar a eficácia da acupuntura na melhora da salivação em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. Foram incluídos dez ensaios clínicos randomizados investigando o efeito da acupuntura. Embora algumas publicações sugeriram um efeito positivo da acupuntura tanto na taxa de fluxo salivar ou na sensação subjetiva de boca seca, os estudos são inconclusivos sobre os efeitos potenciais de acupuntura. Assim, pode-se concluir que as evidências são insuficientes para afirmar que a acupuntura é um tratamento baseado em evidências, mais estudos são necessários para determinar o real benefício da acupuntura.

Entre outras formas de tratamento encontradas na literatura podemos citar a terapia com oxigênio hiperbárico, que tem a capacidade de afetar as respostas de citocinas, induzir angiogênese local e mobilizar células-tronco, sugerindo um potencial no tratamento da disfunção das glândulas salivares. Foi demonstrado que a o oxigênio hiperbárico melhora a xerostomia, a sensação de paladar e capacidade de deglutição dos pacientes, porém todos estudos contêm amostras de tamanho insuficiente [42].

Adicionalmente, foi demonstrado *in vitro* que células-troncos podem possibilitar a recuperação a longo prazo dos tecidos e funções das glândulas salivares, e mais estudos são necessários para a devida comprovação [42].

Por fim, é importante relatar que para muitos estudos a xerostomia/hipossalivação após a radioterapia pode ser considerada uma doença multifatorial, e os danos à cavidade oral têm sido fortemente relacionado com a dose de radiação, tamanho da fração, volume de tecido irradiado, esquema de fracionamento e tipo de ionização irradiação [43].

As glândulas salivares estão localizadas superficialmente em comparação com maioria dos tumores de cabeça e pescoço e, portanto, a radiação ionizante



tem que passar pelas glândulas salivares para tratar eficazmente o tumor. Essa radiação afeta com maior intensidade tecidos com alta renovação celular, porém, apesar do fato de que as células das glândulas salivares apresentam uma renovação tecidual lenta, a produção e a qualidade da saliva mudam após radiação, então eles não são tão radiorresistentes quanto deveriam ser, e a glândula submandibular é menos radiossensível que a glândula parótida [43].

Uma atenção especial deve ser dada a qualidade de vida desses pacientes, pois tem demonstrado que a perda ou deficiência da salivação tem importante influência em alterações psicológicas e impactos negativos na qualidade de vida [4]. Pode-se afirmar que a xerostomia e hipossalivação, associadas a outros sinais e sintomas, diminuem drasticamente a qualidade de vida do paciente oncológico [36]. Nesse sentido, foi encontrado um impacto negativo nos scores nos 40 pacientes avaliados em um estudo que teve com o objetivo de investigar a qualidade de vida de pacientes com xerostomia utilizando o questionário OHIP [5].

#### 2.4 Ozônio e a Ozonioterapia

O ozônio foi considerado um gás tóxico até Wolff propor o efeito terapêutico do ozônio em baixas concentrações [44]. O uso do ozônio como método terapêutico tornou-se então uma prática normal, e em 1915, durante a Primeira Guerra Mundial, o ozônio foi usado para tratar feridas de guerra [45].

Atualmente o uso da ozonioterapia na medicina vem se tornando cada vez mais comum, tem sido amplamente usada em mais de 50 processos patológicos, incluindo doenças de pele, hérnia de disco intervertebral, complicações da diabetes, alterações da mucosa oral, doenças cerebrovasculares e câncer [44]. Na Odontologia, é utilizada em procedimentos endodônticos e restauradores, cirurgia oral e na periodontia. Além disso, seu uso pode ser estendido para diversos procedimentos clínicos como: tratamento de lesões cariosas, ulcerações e lesões herpéticas, desinfecção de cavidades, canais radiculares e bolsas periodontais, e até mesmo higienização de próteses dentárias [11].

Difundido por todas as especialidades odontológicas, uma revisão

sistemática avaliou o efeito do ozônio na articulação temporomandibular (ATM) de pacientes com disfunção temporomandibular (DTM), foi possível constatar que o ozônio na sua forma gasosa quando aplicado na ATM desses pacientes tem se mostrado promissor na redução da sintomatologia em comparação com uso de medicação, sendo uma forma eficaz e segura para tratar a dor causada por essa desordem [13].

Khayy, Moger e Kumar (2015) [46] avaliaram a capacidade da água ozonizada em diminuir a contagem da *Cândida Albicans* na candidíase oral. O estudo incluiu 40 pacientes com candidíase de ambos os sexos com idade entre 18 e 60. Os pacientes foram aleatoriamente designados para terapia de ozônio tópica ou grupos de clotrimazol tópico, e as contagens de *C. Albicans* na saliva foram avaliadas durante e após os tratamentos. Houve redução gradual, mas significativa, em ambos os grupos. No final do tratamento, a redução da contagem de unidades formadoras de colônia de *Cândida* no grupo ozônio (redução de 60,5%) foi maior do que no grupo clotrimazol (redução de 32,3%), embora a comparação entre grupos não tenha sido estatisticamente significativa. A terapia com ozônio foi muito mais eficaz na redução das colônias nos pacientes com candidíase, sugerindo que a água ozonizada pode ser útil para tratar a candidíase oral.

Bem como na odontologia, o uso do ozônio tem se mostrado eficaz e promissor em diversas áreas da medicina. Um estudo demonstrou a ação antioxidante do ozônio em ratos com diabetes mellitus, e os resultados indicaram que a combinação de tratamento com insulina e ozônio (em doses calculadas) leva a um aumento mais significativo nos estados metabólicos, oxidativos e vasculares, refletindo em uma menor incidência de complicações em decorrência do diabetes [14].

O ozônio pode ter efeitos no metabolismo do oxigênio celular, agindo como antioxidante no estresse oxidativo [11]. A instalação do processo de estresse oxidativo decorre da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção desses. Tal processo conduz à oxidação de

biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos [51].

A reação do O<sub>3</sub> (ozônio) com a água provoca a formação de um mol de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e dois mols de produtos de oxidação lipídica com ácidos graxos poli-insaturados, formando uma mistura de produtos de ozonização lipídica. O estresse oxidativo moderado causado pelo O<sub>3</sub> aumenta a ativação do fator de transcrição do fator eritroide 2 relacionado ao fator nuclear mediado pela via fator nuclear eritroide 2-relacionado ao fator 2 (Nrf2) responsável por ativar a transcrição de elementos que atuam na resposta antioxidante. Após a sua indução, a concentração de enzimas antioxidantes aumenta em resposta ao estresse oxidativo transitório provocado pelo O<sub>3</sub> [45].

O fator Nrf2 tem sido associado a efeitos citoprotetores e seu acúmulo leva a um aumento na transcrição de genes regulados por elementos de resposta antioxidante que codificam enzimas antioxidantes e desintoxicantes de fase II, podendo ser considerado um fator protetor contra o estresse oxidativo e a inflamação [47]. Por conseguinte, foi sugerido que os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios do ozônio podem estar parcialmente associados a uma indução da fosforilação e ativação de Nrf2, assim também foi demonstrado que a ozonioterapia promove a fosforilação do Nrf2, reduzindo o estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias em pacientes com esclerose múltipla [48].

A correção do estresse oxidativo crônico através do aumento de enzimas antioxidantes pode aumentar a diferenciação dos eritroblastos, o que leva um aumento progressivo de sua produção e pré-condiciona-os a terem resiliência ao stress oxidativo. Assim, há aumento de eritrócitos com propriedades metabólicas melhoradas, o que é um tipo de “eritrócitos superdotados” capazes de corrigir a hipóxia em doenças vasculares, resultando em uma melhora na circulação sanguínea e no fornecimento de oxigênio aos tecidos isquêmicos [45].

Nesse sentido, o ozônio desencadeia uma série de mecanismos que levam à normalização da oferta de oxigênio por vários dias com consequentes efeitos, ou seja, pode corrigir doenças ligadas à isquemia, infecções, retardo na

cicatrização e estresse oxidativo [49]. Desse modo, a ozonioterapia também é benéfica para o tratamento de necrose óssea ou áreas de cirurgia oral em pacientes que usam drogas como bisfosfonatos, uma vez que estimulam a melhora da oxigenação, vascularização, proliferação celular e cicatrização de tecidos moles [11].

Vale ressaltar que é cada vez mais evidente o papel importante do estresse oxidativo na patogênese da disfunção de glândulas salivares, xerostomia, periodontite, condições pré-cancerosas e câncer da cavidade oral. Além disso, ele também está envolvido no desenvolvimento de complicações de doenças sistêmicas (por exemplo, obesidade, diabetes, síndrome de Sjögren), que também afetam a cavidade oral. Por fim, já foi provado que o estresse oxidativo pode levar a alterações morfológicas no parênquima das glândulas salivares, o que resulta na diminuição da secreção salivar e alterações bioquímicas na saliva [50].

Ainda sobre glândulas salivares, a sialoadenite crônica tem como causa provável a morte celular ou o enfraquecimento do fluxo sanguíneo na glândula salivar, nesse sentido sabendo da atuação do ozônio na redução do estresse oxidativo e na inflamação, pacientes com sialoadenite foram tratados com ozônio sob administração sistêmica e via intraglandular, não havendo recidiva após o tratamento [52]. À vista disso, foi observado, em ratos tratados com ozônio, reversão dos efeitos destrutivos do diabetes na glândula submandibular, e a mesma exibiu um padrão de arquitetura quase normal, incluindo ácinos normais, ductos estriados e túbulos contorcidos granulares, estrutura com pequeno número de vacuolizações intracitoplasmáticas e pouca quantidade de material eosinofílico na análise histológica após o tratamento com ozônio [53].

WANG et al (2004) avaliaram o poder oxidativo do pré-condicionamento com ozônio na inibição da fibrose renal por lesão isquêmica em ratos e demonstraram que ratos pré-tratados com ozônio mostraram significativamente menos fibrose intersticial do que ratos não tratados, isso é justificado pelo fenômeno protetor do ozônio contra inflamação, apoptose e estresse oxidativo [54].

O ozônio também vem sendo utilizado no tratamento e na prevenção de lesões isquêmicas dos testículos. Isso está associada à eficaz regulação do estresse oxidativo em nível celular promovido pelo ozônio, e estudos identificaram vários mecanismos bioquímicos que elevam as atividades antioxidantes, preparando o tecido para a exposição ao estresse oxidativo. Assim, o ozônio atua na regularização da oxidação, impedindo a progressão de lesões isquêmicas em torções testiculares [15].

Além disso, o ozônio se mostrou eficaz no tratamento de hiperplasia benigna de próstata, um estudo avaliou 30 pacientes que não responderam ao tratamento convencional, esses pacientes foram submetidos a injeção intraprostática e avaliados periodicamente. Ao final do estudo pôde-se concluir que o ozônio foi eficaz na redução do volume da próstata [16].

A ação do ozônio através da auto-hemoterapia ozonizada em pacientes que sofrem infarto cerebral agudo também foi avaliada, e observou-se que o ozônio promoveu recuperação cerebral e reduziu a lesão pré-existente. Em sequência também foi observado a segurança de sua utilização [17].

O ozônio vem sendo estudado no tratamento de fadiga em pacientes em tratamento oncológicos, sabe-se que com o seu uso há um aumento da oxigenação e do metabolismo celular, sendo eficaz no tratamento da fadiga nesses pacientes[18,19]. Além disso, outro estudo demonstrou que a terapia com ozônio forneceu uma melhora clinicamente relevante em pacientes com dor pélvica crônica secundária ao tratamento oncológico [20].

Em relação aos danos causados pela radioterapia, um estudo pesquisou o uso do ozônio na prevenção de danos aos testículos expostos à radioterapia em ratos, demonstraram que o ozônio apresentou efeito tanto preventivo como terapêutico no dano testicular causado por radiação. Os radicais livres produzidos pela radioterapia justificada o dano causado, uma vez que interferem no metabolismo, proliferação e diferenciação das células. Assim, a utilização do ozônio, como agente antioxidante, é vantajosa nesses casos [21].

O efeito terapêutico da combinação de radioterapia e ozônio no aumento

da destruição de células cancerosas foi avaliado em ratos, e observou-se que a radioterapia associada à aplicação de ozônio proporcionou melhora histopatológica e sobrevida prolongada em câncer avançado de língua [22]. Nesse sentido, em outro estudo, foi sugerido que o ozônio tem efeitos citotóxicos contra doenças malignas células peritoneais e também pode aumentar a capacidade antioxidante em células tumorais, devido aos seus efeitos antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano, a terapia médica com ozônio pode ser usada para tratamento de inflamação, feridas infectadas, doença de pele crônica e doenças isquêmicas avançadas, incluindo queimaduras. Além disso, o ozônio demonstrou ser um agente anti-edema e antitumoral [23].

### 2.5 “XeQoLS – Xerostomia Related Quality of Life Scale”

A “XeQoLS – Xerostomia Related Quality of Life Scale” (ANEXO I) é uma escala com objetivo medir a qualidade de vida em pacientes com xerostomia, quantificando o impacto da disfunção das glândulas salivares e da xerostomia nos quatro maiores domínios da qualidade de vida na saúde oral, a função física, a função pessoal e psicológica, a função social e os aspetos de desconforto e dor. Segundo os autores da mesma, Henson et al. (2001) esta deve ser aplicada utilizando uma escala Likert, com pontuação de 0 – 4 (0 – nunca, 1 – raramente, 2 – por vezes, 3 – frequentemente, 4 – muito frequentemente). Quanto mais elevado for o valor obtido, maior será o grau de sintomas apresentados e menor a qualidade de vida [55]. No somatório há uma variação do score de 0 a 60.

A tradução da XeQoLS foi realizada com base nas recomendações do Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Para a validação da XeQoLS foram inquiridos 154 pacientes, que preencheram em dois momentos a escala a ser validada e um questionário de compreensão, com o objetivo de se verificar a estabilidade temporal e a validade de conteúdo [26].

### 3. OBJETIVOS

#### 1.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o efeito da ozonioterapia na qualidade de vida dos pacientes com xerostomia/hipossalivação pós-radioterapia através da aplicação do “XeQoLS – Xerostomia Related Quality of Life Scale”

#### 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os scores de cada pergunta do questionário antes e após a ozonioterapia
- Apresentar de forma descritiva os relatos dos pacientes sobre o efeito do ozônio na salivação.

#### 1.3 HIPÓTESE NULA E HIPÓTESE ALTERNATIVA.

Considera-se como hipótese nula em caso de não se observar uma associação benéfica do uso da ozonioterapia na melhora da qualidade de vida dos pacientes com xerostomia/hipossalivação. Caso haja essa associação, teremos a hipótese alternativa, onde a ozonioterapia exercerá melhora na qualidade de vida desses pacientes.

#### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (ANEXO A), número 6.277.176, foi realizado um estudo observacional e transversal no Hospital Universitário de Brasília (Unb-HuB/EBSERH).

Foram selecionados pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e que apresentavam queixa hipossalivação/xerostomia. Foi apresentado o TCLE que, além de lido, foi explicado verbalmente para cada candidato paciente.

Os critérios de inclusão foram pacientes que foram submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, com ou sem quimioterapia, com no mínimo 30 sessões de RT, no mínimo 6 meses depois da última sessão de RT e queixa de hipossalivação/xerostomia.

Foram excluídos pacientes que foram submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, com ou sem quimioterapia, com no mínimo 30 sessões de RT, no mínimo 6 meses depois da última sessão de RT e sem queixa de hipossalivação/xerostomia. Pacientes em que foi removida uma das glândulas parótidas em função do tumor. Pacientes com hipossalivação/xerostomia e que não foram submetidas à RT de cabeça e pescoço (Síndrome de Sjogren, usuários de medicamentos inibidores da salivagem, dentre outras condições).

Após a seleção inicial dos pacientes, para avaliação da qualidade de vida foi aplicado a cada um dos mesmos o questionário Related Quality of Life Scale (XeQoLS), traduzido e validado para a língua portuguesa [26]. Este questionário é composto por 15 perguntas, envolvendo os aspectos pessoais, familiares e sociais. Este questionário avalia o impacto da hipossalivação/xerostomia na qualidade de vida destes pacientes. Cada pergunta tem a possibilidade das seguintes respostas: NUNCA, RARAMENTE, POR VEZES, FREQUENTEMENTE E MUITO FREQUENTEMENTE. Numericamente foi atribuído um valor de 0, 1, 2, 3 e 4 respectivamente.

Desta forma, os valores variavam de 0 (zero) a 60 (sessenta) pontos.



Sendo que 0 (zero) seria o paciente totalmente sem queixas e 60 (sessenta) o paciente extremamente prejudicado pela RT, relacionado à hipossalivação/xerostomia. Os questionários foram aplicados no início e no final do tratamento.

Foram selecionados 9 pacientes, de acordo com os critérios de inclusão/exclusão.

A ozonioterapia local consistiu na aplicação de 3 (três) mL de ozônio, na forma de gás na concentração de 10 µg / mL (micrograma), aplicado 1 mL com agulha de insulina em três pontos da glândula parótida bilateralmente. Desta forma foram aplicados um total de 60 µg em cada paciente, a cada sessão. As aplicações foram repetidas a cada 7 (sete) dias, até quando a finalização das queixas dos pacientes.

Para a geração do gás, foi utilizado o Gerador de Ozônio Philozon Mediplus, registro na Anvisa n. x. Figura H. Para a coleta do gás diretamente no gerador foi utilizada seringa BD, de 10 mL, de uso único.

Para a aplicação do gás nas glândulas parótidas foram utilizadas agulhas 30x13 BD, sendo utilizada uma agulha para cada lado. A aplicação do gás foi realizada por um dos pesquisadores (SBM) e o preenchimento dos questionários foi realizado por outro pesquisador (WMPN).

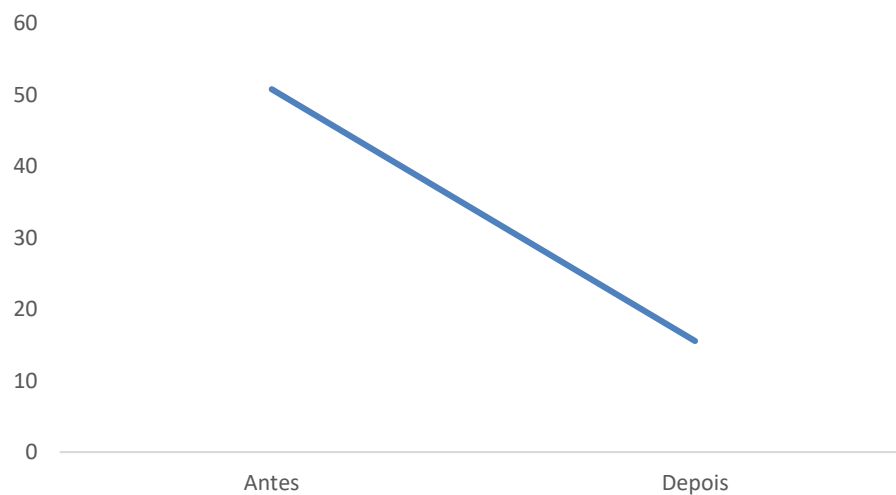
Os pacientes foram orientados a se sentirem a vontade para relatar o impacto do tratamento na condição previamente apresentada, esses relatos foram anotados e transcritos no referente estudo.

Os scores encontrados no questionário foram armazenados em uma planilha (Excel) para posterior avaliação e descrição.

## 5. RESULTADOS

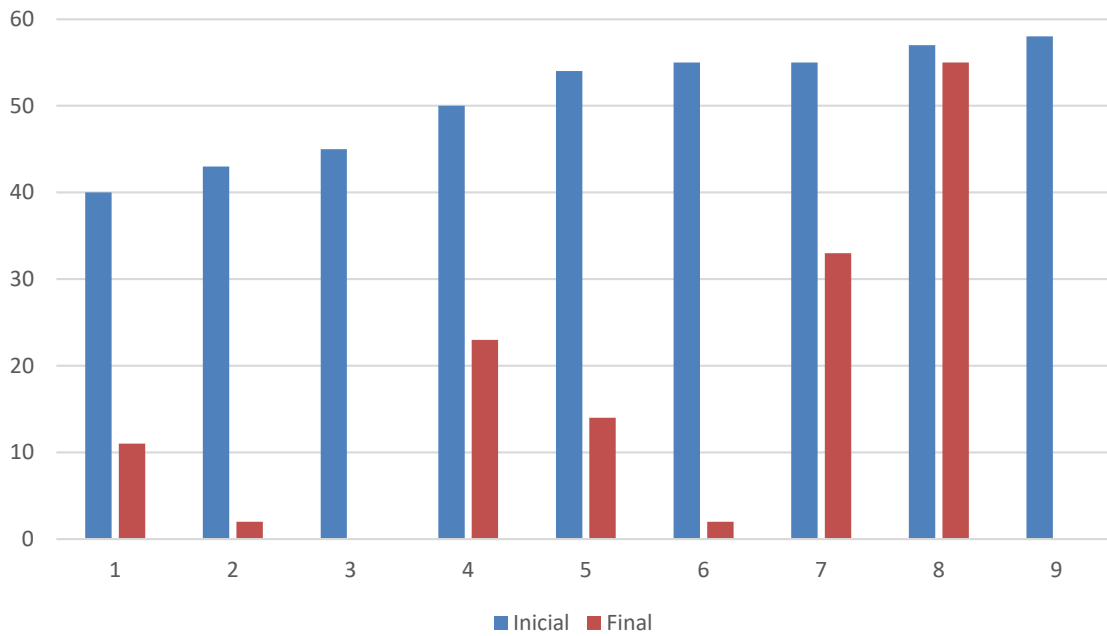
Foram avaliados nove pacientes (n=9), sendo desses sete (n=7) do sexo masculino e dois (n=2) do sexo feminino. Todos foram submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço para tratamento de lesões malignas no UnB-HuB/EBSHER, a média de tempo desde a última radioterapia dos pacientes entrevistados foi de 9,3 anos, sendo o tratamento com ozônio realizado nos últimos 12 meses com uma média de 11,25 sessões.

A média dos scores encontrados no questionário retrospectivo foi de 50,77, sendo 40 e 58 o menor e o maior score encontrado respectivamente. Em relação ao questionamento após a ozonioterapia, a média dos scores encontrados foi de 15,55, sendo 0 e 55 o menor e o maior score encontrado (gráfico 2).



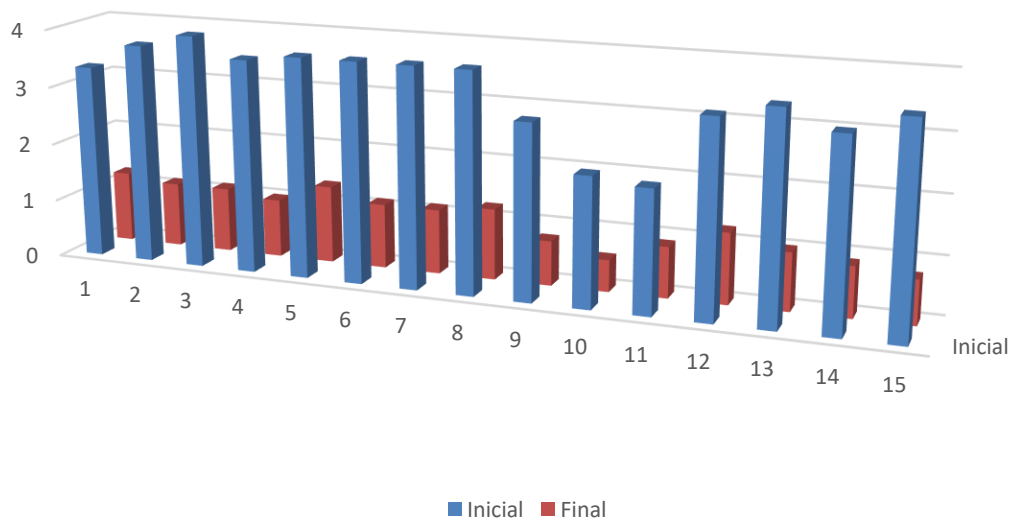
**Gráfico 1 – Redução do impacto negativo da qualidade de vida dos pacientes após ozonioterapia.**

No gráfico abaixo é possível observar as mudanças nos scores antes e após a ozonioterapia de acordo com cada paciente, paciente 1 de 40 para 11, paciente 2 de 43 para 2, paciente 3 de 45 para 0, paciente 4 de 50 para 23, paciente 5 54 para 6, paciente 6 55 para 2, paciente 7 55 para 33, paciente 8 57 para 55 e paciente 9 58 para 0 (gráfico 2).



**Gráfico 2 - Scores iniciais e finais dos pacientes tratados com ozonioterapia.**

Com relação a cada questionamento em específico podemos olhar as variações no gráfico 3 (gráfico 3).



**Gráfico 3. Scores iniciais e finais de cada pergunta do questionário dos pacientes tratados com ozonioterapia.**

Quando questionados sobre se a secura da boca alterava o tipo ou a quantidade de alimentos que os pacientes comiam (questão 1), antes da

ozonioterapia seis pacientes (n=6) responderam que alterava muito frequentemente (score=4), dois (n=2) responderam que alterava frequentemente (score = 3) e um (n=1) respondeu que nunca alterava (score=0), vale ressaltar que este último se alimentava por sonda e que a ingestão de alimento não era possível. Já após a ozonioterapia, 5 pacientes (n=4) responderam que nunca alterava (score=0), um (n=1) respondeu que alterava raramente (score = 1), um (n=1) respondeu que alterava às vezes (score = 2), e dois (n=2) responderam que alterava muito frequente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,33 e 1,22 respectivamente.

Sobre a boca seca causar desconforto (questão 2), antes da ozonioterapia sete pacientes (n=7) responderam que causava desconforto muito frequentemente (score=4) e dois (n=2) responderam que causava frequentemente (score = 3). Após a ozonioterapia, 5 pacientes (n=5) responderam que nunca causava desconforto (score=0), um (n=1) respondeu que raramente causava (score = 1), um (n=1) respondeu que às vezes (score = 2), um (n=1) respondeu frequentemente (score=3) e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,77 e 1,11 respectivamente.

Quanto a boca seca dar motivos de preocupação (questão 3), antes da ozonioterapia todos os pacientes (n=9) responderam dava muito frequentemente (score=4). Após a ozonioterapia, 4 pacientes (n=4) responderam que nunca (score=0), dois (n=2) responderam raramente (score = 1), dois (n=2) responderam que às vezes (score = 2), e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 4 e 1,11 respectivamente.

Na questão 4 sobre a boca seca impedir a socialização, estar com a família e amigos, antes da ozonioterapia oito pacientes (n=8) responderam que os impedia muito frequentemente (score=5) e um (n=1) respondeu que raramente (score = 1). Após a ozonioterapia, 5 pacientes (n=5) responderam que nunca (score=0), um (n=1) respondeu raramente (score = 1), três (n=3) responderam que às vezes (score = 2), e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4).

A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,66 e 1 respectivamente.

Quando questionados se a boca/garganta seca deixava-os desconfortável na frente de outras pessoas (questão 5), antes da ozonioterapia sete pacientes (n=7) responderam muito frequentemente (score=4) e dois (n=2) responderam frequentemente (score = 3). Após a ozonioterapia, três pacientes (n=3) responderam nunca (score=0), dois (n=2) responderam raramente (score = 1), três (n=3) responderam às vezes (score = 2), e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,77 e 1,33 respectivamente.

Na pergunta 6 foram perguntados se a boca seca os fazia sentir desconfortável ao falar com as pessoas, antes da ozonioterapia sete pacientes (n=7) responderam muito frequentemente (score=4) e dois (n=2) responderam frequentemente (score = 3). Após a ozonioterapia, três pacientes (n=3) responderam nunca (score=0), quatro pacientes (n=4) responderam raramente (score = 1), um (n=1) respondeu às vezes (score = 2), e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,77 e 1,11 respectivamente.

Quanto a se sentirem nervosos por conta da boca/garganta seca (questão 7) antes da ozonioterapia três (n=3) responderam muito frequentemente (score=4), cinco (n=5) frequentemente (score=3) e um paciente (n=1) respondeu raramente (score=1). Após a ozonioterapia, quatro pacientes (n=4) nunca (score=0), dois (n=2) responderam raramente (score = 1), dois (n=2) responderam às vezes (score = 2) e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,11 e 1,11 respectivamente.

Se a boca/garganta seca deixavam-nos preocupados com os aspectos dos seus dentes e boca (questão 8) antes da ozonioterapia oito (n=8) responderam muito frequentemente (score=4), e um paciente (n=1) respondeu às vezes (score=2). Após a ozonioterapia, cinco pacientes (n=5) responderam nunca (score=0), dois (n=2) responderam às vezes (score=2), um (n=1) respondeu

frequentemente (score = 3) e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,77 e 1,22 respectivamente.

Na questão 9 foi perguntado se a boca/garganta seca impediam-nos de aproveitar a vida, antes da ozonioterapia três (n=3) pacientes responderam muito frequentemente os impediam de aproveitar a vida (score=4), quatro (n=4) responderam frequentemente (score=3), um (n=1) respondeu às vezes (score = 2) e um paciente (n=1) respondeu raramente (score=1). Após a ozonioterapia, seis pacientes (n=6) responderam nunca (score=0), um (n=1) respondeu raramente (score=1), um (n=1) respondeu às vezes (score=2) e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3 e 0,77 respectivamente.

Sobre a boca/garganta seca interferir nas atividades diárias (questão 10), antes da ozonioterapia dois pacientes (n=2) responderam muito frequentemente (score=4), um paciente (n=1) respondeu frequentemente (score=3), quatro pacientes (n=4) responderam às vezes (score=2), um (n=1) respondeu raramente (score=1) e um (n=1) respondeu nunca (score=0). Após a ozonioterapia, sete pacientes (n=7) responderam que nunca interferia em suas atividades diárias (score=0), um (n=1) respondeu raramente (score=1) e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 2,22 e 0,55 respectivamente.

Quanto a interferência nas relações íntimas (questão 11), antes da ozonioterapia cinco pacientes (n=5) responderam muito frequentemente (score=4), três pacientes (n=3) responderam frequentemente (score=3), um paciente (n=1) respondeu às vezes (score=2), e três (n=3) responderam nunca (score=0). Após a ozonioterapia, seis pacientes (n=6) responderam que nunca interferia em suas atividades íntimas (score=0), dois (n=2) responderam às vezes (score=2) e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 2,11 e 0,88 respectivamente.

Na questão 12 foram perguntados se a secura da boca/garganta impedia-

os de saborear os alimentos ingeridos, antes da ozonioterapia seis pacientes (n=6) responderam muito frequentemente (score=4), dois pacientes (n=2) responderam frequentemente (score=3), e um paciente (n=1) respondeu nunca (score=0), vale ressaltar que este último se alimentava por sonda e que a ingestão de alimento não era possível. Após a ozonioterapia, quatro pacientes (n=4) responderam nunca (score=0), dois (n=2) responderam raramente (score=1), um (n=1) respondeu frequentemente (score=3) e um (n=1) respondeu muito frequentemente (score=4). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,33 e 1,22 respectivamente.

Se a secura da boca/garganta reduzia a felicidade de uma forma geral dos pacientes entrevistados (questão 13), antes da ozonioterapia cinco pacientes (n=5) responderam que a secura reduzia muito frequentemente a felicidade de forma geral (score=4) e quatro pacientes (n=4) responderam que reduzia frequentemente (score=3). Após a ozonioterapia, cinco pacientes (n=5) responderam que a felicidade nunca era afetada (score=0), um (n=1) respondeu raramente (score=1), um paciente (n=1) às vezes (score=2) e um (n=1) respondeu frequentemente (score=3). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,55 e 1 respectivamente.

Na questão 14 foram questionados se a secura afetava todos os aspectos de suas vidas, antes da ozonioterapia quatro pacientes (n=4) responderam que afetava muito frequentemente todos os aspectos da vida (score=4), quatro pacientes (n=4) responderam que afetava frequentemente (score=3) e um paciente (n=1) respondeu que raramente (score=1). Após a ozonioterapia, quatro pacientes (n=4) responderam que nunca afetava (score=0), dois (n=2) responderam raramente (score=1), um paciente (n=1) às vezes (score=2) e um (n=1) respondeu frequentemente (score=3). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,22 e 0,88 respectivamente.

Por fim, na questão 15 foram perguntados se caso passassem o resto de suas vidas do jeito que estavam naquele momento, com relação à salivação, como iriam se sentir. Antes da ozonioterapia sete pacientes (n=7) responderam que se sentiriam muito insatisfeitos (score=4), um paciente (n=1) se sentiriam

insatisfeito (score=3) e um paciente (n=1) respondeu que se sentiriam satisfeito (score=1). Após a ozonioterapia, três pacientes (n=3) responderam que se sentiriam muito satisfeitos (score=0), cinco (n=5) responderam que se sentiriam satisfeitos (score=1), e um paciente (n=1) respondeu que se sentiria igualmente satisfeito e insatisfeito (score=2). A média dos scores da pergunta antes e após a intervenção com ozônio foi de 3,55 e 0,77 respectivamente.

Quando questionados se houve melhora da salivação após a terapia com o ozônio, todos os pacientes (n=9) afirmaram que sim, mesmo aqueles que continuaram a pontuar scores mais altos no questionário.

Os pacientes espontaneamente relataram suas experiências próprias com o tratamento de ozônio, sobre a ingestão de alimentos, os pacientes relataram: *“Não preciso tomar água para alimentar”, “tinha que comer somente pastoso”, “como até farofa sem precisar tomar água” e “parei de dormir com água do lado, e não preciso usar mais Bepantol® nos lábios”*. Bem como no saborear dos alimentos, pacientes relataram: *“Melhorou o sabor” e “Já estou sentindo o sabor”*. Outro paciente disse: *“15 anos sem sentir o gosto do pudim, para mim é um grande feito.”*

Sobre a socialização e conversar com outras pessoas, disseram: *“Antes falava só 1 minutos e depois não falava mais”*. Outro paciente também disse: *“Não preciso mais de copo de água para conversar”*.

A respeito de se sentirem nervosos com a boca seca, foi relatado: *“Tinha que ficar molhando a boca, o que acaba deixando nervoso”, “A garganta não fica mais seca” e “Ficava muito chateado”*. Por fim, quando foram questionados sobre aproveitar a vida, relataram: *“Antes eu evitava sair” e “Não saía para não passar vergonha”*.



## 6. DISCUSSÃO

A radiação de cabeça e pescoço é frequentemente utilizada como tratamento de neoplasias dessa área anatômica. Por se concentrar na região anatômica das glândulas salivares, essa radiação pode causar danos a essas estruturas, levando a diminuição do fluxo salivar [2,3].

O efeito maléfico da radiação nos tecidos pode ser explicado pela formação de radicais livres levando a um aumento do estresse oxidativo. Ou seja, esses radicais alteram o ambiente celular ao seu redor através de reações de oxirredução, o que culmina por alterações na membrana e dano celular e consequente perda de suas funções biológicas [33,34,35,51]. Esse dano tecidual é bem representado pela hipocelularidade, hipóxia e diminuição do suprimento sanguíneo [33,52].

Nesse sentido, é cada vez mais frequente a associação do estresse oxidativo com as disfunções de glândulas salivares, pela alteração no parênquima glandular pelos radicais livres [50]. Esse dano causado às glândulas salivares gera a diminuição do fluxo salivar, levando o paciente a condição de hipossalivação ou xerostomia. Essa diminuição da saliva gera várias consequências como queda acentuada no pH, acúmulo de placa bacteriana, desenvolvimento de cárie, alteração da microbiota favorecendo infecções, dor, desconforto, problemas de fala, mastigação e deglutição [29,30,36].

Além disso, a xerostomia e a hipossalivação causam um impacto negativo na vida dos pacientes, influenciando alterações psicológicas [4,36].

Diversas terapias são discutidas na literatura a fim de aumentar o fluxo salivar e devolver uma melhor qualidade de vida aos pacientes, tais como laserterapia, acupuntura, saliva artificial e orientações de ingestão frequente de líquidos, porém todas com eficácia limitada [3,6,36,37,38,39,40,41].

No presente estudo o objetivo principal foi conhecer a qualidade de vida dos pacientes com xerostomia e hipossalivação pós-radioterapia, antes e após a ozonioterapia. Para que isso fosse possível foi utilizado a escalada “XeQoLS –

*Xerostomia Related Quality of Life Scale*”. Tal questionário foi traduzido e validado para o português [26,55]. As variações de scores para cada pergunta referida é de 0 a 4, com 15 questões totalizando 60 pontos em sua máxima pontuação e 0 em sua mínima. Quanto maior for o score maior o impacto negativo da xerostomia na qualidade de vida dos pacientes [55].

Comparando a qualidade de vida dos pacientes com xerostomia submetidos a ozonioterapia, antes e após o tratamento, houve uma expressiva melhora. É possível observar uma diminuição maior que a metade entre os scores (de 50,77 para 15,55). É importante ressaltar que todos os pacientes relataram melhora na salivação após as aplicações de ozônio, mesmo aqueles pacientes que continuaram pontuando scores altos. A média dos scores se manteve sempre menor em cada uma das perguntas, mostrando a melhora das condições dos pacientes em todos os aspectos explorados no questionamento.

O impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes é confirmado pelas frases expressas durante os questionamentos, o que reflete a melhora desses pacientes para se alimentar e conversar, principalmente. A grande maioria dos pacientes relatou que não necessitam mais ficar bebendo água a todo tempo para poderem se alimentar ou conversar, e puderam voltar a comer alimentos que antes não conseguiam.

Dois questionamentos merecem destaque: Sobre a redução da felicidade de forma geral e sobre como iriam se sentir se permanecessem assim pelo resto da vida, perguntas 13 e 15 respectivamente. Antes da ozonioterapia a xerostomia exercia um impacto negativo na felicidade dos pacientes, e a maioria desses pacientes se sentiriam muito insatisfeitos se passassem o resto da vida nessa condição, a média nas duas perguntas foi de 3,55. Ao analisarmos as mesmas perguntas após o tratamento com ozônio, a média dos escores encontrada foi de 1 e 0,77 respectivamente, o que nos sugere que a condição agora não mais reduz a felicidade dos pacientes de uma forma tão significativa e os mesmos se sentiriam satisfeitos se permanecessem nessa condição pelo resto da vida.

Essa melhora pode ser explicada pelos efeitos benéficos da ozonioterapia, principalmente pelo papel importante que o ozônio vem mostrando na redução do

estresse oxidativo [15,45,47,48,49,54]. Somado a isso, o ozônio tem ação protetora contra inflamação e apoptose celular [54].

Apesar de inicialmente causar um estresse oxidativo moderado, o ozônio provoca a ativação da transcrição do Nrf2, um agente importante na transcrição de elementos que atuam na resposta antioxidante e reduz citocinas pró-inflamatórias [44,47,48].

Em adição, o ozônio é capaz de corrigir a hipóxia tecidual, levando a uma melhora na circulação sanguínea e fornecimento de oxigênio aos tecidos isquêmicos [11,45,49]. Assim, é possível afirmar que após seu uso há um aumento da oxigenação e do metabolismo celular [18,19].

O papel do estresse oxidativo na patogênese das glândulas salivares já é conhecido [50]. Além disso, a morte celular ou o enfraquecimento do fluxo sanguíneo na glândula salivar promovem alteração em sua função [52]. Nesse sentido, o ozônio também promove aumento da vascularização e oxigenação tecidual [18,19].

Em confirmação, já foi comprovado que a ozonioterapia foi eficaz na reversão de danos em glândula submandibular, restabelecendo seu padrão de arquitetura [53]. De forma geral, essa melhora na qualidade de vida dos pacientes após a ozonioterapia pode ser justificado pela ação antioxidante e anti-inflamatória e pelo aumento da oferta de oxigenação [52,53].

## **7. CONCLUSÃO**

Conclui-se que a ozonioterapia gasosa melhorou a qualidade de vida dos pacientes com xerostomia e hipossalivação.

Assim, mais estudos são necessários para poder compreender melhor o impacto do ozônio na salivação de pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, o que permitirá o desenvolvimento de protocolos de tratamentos mais eficazes e uma melhor oferta desse tratamento.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Ocampo J, Olate S, Haidar ZS, Vásquez B. Hiposialia y Xerostomía Post Irradiación: Terapias Innovadoras en el Campo Biomolecular. *Int J Morphol*. Dez 2019;37(4):1564-71.
2. Giafferis RB, Soares Junior LA, Da Silva Santos PS, Chicrala GM. Estratégias terapêuticas disponíveis para xerostomia e hipossalivação em pacientes irradiados de cabeça e pescoço: Manual para profissionais da saúde. *Rev Uninga*. 20 dez 2017;54(1).
3. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of Low-Level Laser Therapy on Radiotherapy-Induced Hyposalivation and Xerostomia: A Pilot Study. *Photomed Laser Surg*. Out 2014;32(10):546-52.
4. Niklander S, Veas L, Barrera c, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M. Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res*. 2017;31.
5. Nascimento M, Farias A, Carvalho A, Albuquerque R, Ribeiro L, Leao J, Silva I. Impact of xerostomia on the quality of life of patients submitted to head and neck radiotherapy. *Medicina Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. Nov 2019;24(6):770-775.
6. Pavlic V. The effects of low-level laser therapy on xerostomia (mouth dryness). *Med Rev*. 2012;65(5-6):247-50.
7. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M, Angelone L, De Rosa FG. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res*. Jan 2021;291:198207.
8. Borges GÁ, Elias ST, da Silva SM, Magalhães PO, Macedo SB, Ribeiro AP, Guerra EN. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *J Cranio Maxillofac Surg*. Mar 2017;45(3):364-70.
9. Borges GÁ, Elias ST, da Silva SM, Magalhães PO, Macedo SB, Ribeiro AP, Guerra EN. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential

- of ozone therapy. *J Cranio Maxillofac Surg.* Mar 2017;45(3):364-70.
10. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 27 out 2015;10.
  11. Alan H, Vardi N, Özgür C, Hüseyin A, Yolcu Ü, Doğan DO. Comparison of the Effects of Low-Level Laser Therapy and Ozone Therapy on Bone Healing. *J Craniofacial Surg.* Jul 2015;26(5):e396-e400.
  12. Miao H, Zhang L, Zhang G, Xu K. Application of ozonated water in oral ulcer patients with behcet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1249.
  13. Oshaghi S, Haghghat S. Effectiveness of ozone injection therapy in temporomandibular disorders. *Adv Biomed Res.* 2020;9(1):73.
  14. Saleh S, El-Ridi M, Zalat S, El-Kotb S, Donia S. Additive effect of ozone therapy to insulin in the treatment of diabetic rats. *Menoufia Med J.* 2014;27(1):85.
  15. Mete F, Tarhan H, Celik O, Akarken I, Vural K, EkinRahmi G, Aydemir I, IlbeyYusuf O. Comparison of intraperitoneal and intratesticular ozone therapy for the treatment of testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Asian J Androl.* 2017;19(1):43-46.
  16. Hussain S, Sharma D, Solanki F, Pathak A, Sharma D. Intraprostatic ozone therapy: A minimally invasive approach in benign prostatic hyperplasia. *Urol Ann.* 2017;9(1):37.
  17. Wu XN, Zhang T, Wang Wu JX, Liu XY, Li ZS, Xiang W, Du WQ, Yang HJ, Xiong TG, Deng WT, Peng KR, Pan SY. Magnetic resonance diffusion tensor imaging following major ozonated autohemotherapy for treatment of acute cerebral infarction. *Neural Regen Res.* 2016;11(7):1115.
  18. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Del Pup L, Lleshi A, Berretta M. Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with

- fatigue - A short report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Nov 2018;22(22):8030-3.
19. Clavo B, Navarro M, Federico M, Borrelli E, Jorge IJ, Ribeiro I, Rodríguez-Melcon JI, Caramés MA, Santana-Rodríguez N, Rodríguez-Esparragón F. Long-Term Results with Adjuvant Ozone Therapy in the Management of Chronic Pelvic Pain Secondary to Cancer Treatment. *Pain Med*. Set 2021;22(9):2138-41.
  20. Aydogdu I, Ilbey Y, Coban G, Ekin R, Mirapoglu S, Cay A, Kiziltan H, Ekin Z, Silay M, Semerci M. Does ozone administration have a protective or therapeutic effect against radiotherapy-induced testicular injury? *J Cancer Res Ther*. 2019;15(8):76.
  21. Dogan R, Hafız AM, Kiziltan HS, Yenigun A, Buyukpinarbaslili N, Eris AH, Ozturan O. Effectiveness of radiotherapy + ozone on tumoral tissue and survival in tongue cancer rat model. *Auris Nasus Larynx*. Fev 2018;45(1):128-34.
  22. Kızıltan HŞ, Bayir AG, Yucesan G, Eris AH, İdin K, Karatoprak C, Aydın T, Akcakaya A, Mayadagli A. Medical ozone and radiotherapy in a peritoneal, Erlich-ascites, tumor-cell model. *Altern Ther Health Med*. Mar 2015;21(2):24-9.
  23. Costanzo M, Romeo A, Cisterna B, Calderan L, Bernardi P, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. Ozone at low concentrations does not affect motility and proliferation of cancer cells in vitro. *Eur J Histochem*. 2 abr 2020;64(2).
  24. Luongo M, Marinelli O, Zeppa L, Aguzzi C, Morelli MB, Amantini C, Frassinetti A, di Costanzo M, Fanelli A, Santoni G, Nabissi M. Cannabidiol and Oxygen-Ozone Combination Induce Cytotoxicity in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Lines. *Cancers*. 27 set 2020;12(10):2774.
  25. Madrid Declaration on Ozone Therapy (3rd. edition): ISCO3, 3rd edition, 2020, 103 pages.

26. Lourenço RSP. Xerostomia e qualidade de vida: Tradução e validação da Xerostomia – Related Quality of Life Scale (XeQoLS) para a população portuguesa de Cuidados Paliativos [dissertação]. Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2017. 226 s.
27. Madeira MC. Anatomia da Face. 7a ed. Rio de Janeiro: Sarvier; 2010
28. da Silva L. Xerostomia em adultos: Estudo longitudinal de base populacional [dissertação de mestrado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2014. 166 p.
29. Cota AM. Injúrias causadas às glândulas salivares pós-radioterapia [Monografia do Curso de Especialização em Estomatologia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014. 55 p.
30. Sari J, Nasiloski KS, Gomes AP. Oral complications in patients receiving head and neck radiation therapy: a literature review. RGO Rev Gauch Odontol. Dez 2014;62(4):395-400.
31. Chow LQ. Head and Neck Cancer. New Engl J Med. 2 jan 2020;382(1):60-72.
32. Lopes CD, Mas JR, Zângaro RA. Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência. Radiol Bras. Abr 2006;39(2):131-6.
33. Devalia HL, Mansfield L. Radiotherapy and wound healing. Int Wound J. 13 dez 2007;5(1):40-4.
34. Martelli F, Nunes FM. Radicais livres: em busca do equilíbrio. Cienc Cult. Set 2014;66(3):54-7.
35. Engers VK, Behling CS, Frizzo MN. A influência do estresse oxidativo no processo de envelhecimento celular. Rev Contexto Amp Saude. 2011;10(20):93-102.
36. Giaferris RB, Soares Junior LA, Santos PS, Chicrala GM. Estratégias terapêuticas disponíveis para xerostomia e hipossalivação em pacientes



- irradiados de cabeça e pescoço: Manual para profissionais da saúde. Rev UNINGA. 2017;54(1):45-58.
37. Tanasiewicz M, HILDEBRANDT T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):199-206.
  38. Almeida JP, Kowalski LP. Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(5):659-62.
  39. Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. *BMC Complement Altern Med*. 13 fev 2018;18(1).
  40. Lam-ubol A, Matangkasombut O, Trachootham D, Tarapan S, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, Phonyiam T, Chokchaitam O, Mungkung OO. Efficacy of gel-based artificial saliva on *Candida* colonization and saliva properties in xerostomic post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 10 ago 2020.
  41. Palma LF, Gonnelli FA, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HR. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*. 3 mar 2017;32(4):827-32.
  42. LI, Y. et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Radiotherapy-Induced Xerostomia: A Review. *Journal of Oncology*. 27 ago 2022;202:1–15.
  43. PINNA, R. et al. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the pathophysiology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 4 fev 2015;11:171-188.
  44. Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J*. 16 dez 2022; 20(6):2376-2385.
  45. Masan J, Sramka M, Rabarova D. The possibilities of using the effects of

- ozone therapy in neurology. *Neuro Endocrinol Lett.* Mar 2021;42(1):13-21.
46. Khatri I, Moger G, Kumar N. Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis. *Indian J Dent Res.* 2015;26(2):158.
  47. Barbosa JE, Stockler-Pinto MB, Cruz BO, Silva AC, Anjos JS, Mesquita CT, Mafra D, Cardozo LF. Perfil da Expressão do mRNA do Nrf2, NF- $\kappa$ B e PPAR $\beta/\delta$  em Pacientes com Doença Arterial Coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(6).
  48. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G, Al-Dalaien SM. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *Eur J Pharmacol.* Set 2017;811:148-54.
  49. Anzolin AP, Bertol CD. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: A systematic review. *Br J Pain.* 2018;1(2):171-5.
  50. Żukowski P, Maciejczyk M, Waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Arch Oral Biol.* Ago 2018;92:8-17.
  51. Barbosa KB, Costa NM, Alfenas RD, de Paula SO, Minim VP, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr.* 2010;23(4)
  52. Azim SA, Yusubov Y, Qurbanov V. The application of anti oxidant therapy in the treatment of salivary gland chronic diseases. 2014;13(2).
  53. Taiema DA, Saleh RG, Deraz EM. Effect of ozone on submandibular salivary gland of alloxan-induced diabetic rats: Histological and ultrastructural study. *Life Sci J.* 2019;16(10):112-21.
  54. Wang L, Chein H, Liu XH, Weng XD, Wiut T, Liu L, Zhu HC. Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. *Exp Ther Med.* 6 out 2014;8(6):1764-8.
  55. Rodrigues JA. O impacto da xerostomia na qualidade de vida de uma

população de adultos dependentes e valorização da queixa por parte dos cuidadores formais [dissertação de mestrado]. Porto: Universidade do Porto; 2019. 57 p.

## ANEXO A – COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** O efeito do ozônio no fluxo salivar de pacientes com xerostomia e hipossalivação pós-radioterapia.

**Pesquisador:** Waltencyr Mendes Pereira Neto

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 66681722.6.0000.0030

**Instituição Proponente:** Departamento de Odontologia - Faculdade de Ciências da Saúde - UNB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.277.176

#### Apresentação do Projeto:

Conforme documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1937676.pdf", postado em 12/07/2023:

#### "Desenho:

Será realizado um ensaio clínico com pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Serão selecionados pacientes que foram submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, com dosimetria variando de 45 a 70 Gy, onde a radiação envolveu as glândulas parótidas, no Hospital Universitário da Universidade de Brasília (HuB/UnB). Esses pacientes serão avaliados quanto a xerostomia e hipossalivação através da Escala de Desempenho de Karnofsky: Fluxo salivar não estimulado taxa <0,1mL / min e, sob estimulação, <0,7 mL / min. Os pacientes serão distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Os que serão submetidos a ozonioterapia e Grupo controle. Os pacientes serão submetidos à 10 sessões de Ozonioterapia e avaliação dos índices salivares após a intervenção, bem como a comparação com o grupo controle selecionado."

#### "Resumo:

A saliva é um complexo fluido e um dos mais importantes que existem, sua deficiência ou ausência pode provocar várias alterações como dor, suscetibilidade a ulcerações, disfagia, disfonia, dentre outras. As glândulas salivares maiores são comumente atingidas pela radiação de

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 6.277.176

Outros	Curriculo_Sergio_Bruzadelli.pdf	06/12/2022 09:47:02	Waltencyr Mendes Pereira Neto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	21/11/2022 14:42:24	Waltencyr Mendes Pereira Neto	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 02 de Setembro de 2023

---

**Assinado por:**  
**Raylla Albuquerque Silva**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** ceptsunb@gmail.com

## ANEXO B - QUESTIONÁRIO XeQoLS

<b>Questionário XeQoLS</b> (Escala Xerostomia e Qualidade de Vida)
---

Estas questões estão relacionadas com a sua <b>saúde oral</b> e com a forma como esta afeta a sua vida. Por favor, responda a estas questões escolhendo a opção que melhor descreve a sua situação nos <b>últimos 7 dias</b> .
--

1. A secura na minha boca/garganta altera o tipo ou a quantidade de alimentos que como.
---

Muito

Nunca   
  Raramente   
  Por vezes   
  Frequentemente   
  frequentemente

2. A secura na minha boca/garganta causa-me desconforto.
--

Muito

Nunca   
  Raramente   
  Por vezes   
  Frequentemente   
  frequentemente

3. A secura na minha boca/garganta dá-me vários motivos de preocupação.
---

Muito

Nunca   
  Raramente   
  Por vezes   
  Frequentemente   
  frequentemente

4. A secura na minha boca/garganta impede-me de socializar (estar com a família e os amigos).
---

Muito

Nunca   
  Raramente   
  Por vezes   
  Frequentemente   
  frequentemente

5. A secura na minha boca/garganta faz-me ficar desconfortável quando como em frente a outras pessoas.
--

Muito

Nunca   
  Raramente   
  Por vezes   
  Frequentemente   
  frequentemente

6. A secura na minha boca/garganta faz-me sentir desconfortável quando falo com as pessoas.
---

Muito

Nunca   
  Raramente   
  Por vezes   
  Frequentemente   
  frequentemente

7. A secura na minha boca/garganta faz-me ficar nervoso(a).
---

Muito

Nunca   
  Raramente   
  Por vezes   
  Frequentemente   
  frequentemente

