

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ  
ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

*EFEITOS DO USO DE SOLUÇÃO COM OXIGÊNIO ATIVO (BLUE®M) INTRANASAL  
EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA ENDOSCÓPICA ENDONASAL: ESTUDO  
PILOTO*

**Aluno: Guilherme Rocha Netto  
Orientadora: Profa. Dra. Paula Cristina Trevilatto  
Coorientador: Prof. Dr. Marco César Jorge dos Santos**

**Curitiba, Dezembro/2024**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ  
ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

*EFEITOS DO USO DE SOLUÇÃO COM OXIGÊNIO ATIVO (BLUE®M) INTRANASAL  
EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA ENDOSCÓPICA ENDONASAL: ESTUDO  
PILOTO*

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
como requisito parcial para obtenção do título de Mestre  
em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Cristina Trevilatto  
Coorientador: Prof. Dr. Marco César Jorge dos Santos

**Curitiba, Dezembro/2024**

## FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Este trabalho foi realizado nas dependências do Hospital IPO – Curitiba – PR, em colaboração com o Prof. Dr. Marco César Jorge dos Santos e sua equipe. Declaramos que não há conflito de interesse na realização da presente dissertação.

## **AGRADECIMENTOS**

A conclusão desta dissertação representa um importante marco na minha trajetória acadêmica, e é com gratidão que inicio este reconhecimento.

Primeiramente, agradeço à minha família, especialmente à minha esposa, Beatriz, pelo amor, apoio incondicional e compreensão durante todo o processo. Vocês foram minha base e fonte de força em cada etapa desta jornada.

Agradeço também à minha orientadora Profa. Dra. Paula Cristina Trevilatto e coorientador Prof. Dr. Marco César Jorge dos Santos, por todas as correções, dicas e orientações, paciência e incentivo constante. Seus feedbacks foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus colegas, agradeço pelas trocas de ideias, sugestões de melhorias e pelas vivências que tornaram esse percurso mais leve e gratificante.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Sem o apoio de vocês, esta conquista não seria possível.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica dos participantes do grupo Blue®m (n=12) e do grupo controle (n=12) .....	27
Tabela 2 - SNOT 22 - em cada avaliação e comparação dos grupos .....	28
Tabela 3 - SNOT 22 - diferenças entre as avaliações pré e 15, 30 e 60 dias pós-operatório .....	28
Tabela 4 - Comparação dos momentos de avaliação de SNOT-22 para cada um dos grupos (Controle e Blue®m) .....	29
Tabela 5 - EVA - em cada avaliação .....	30
Tabela 6 - EVA - diferenças entre as avaliações pré e 15, 30 e 60 dias .....	31
Tabela 7 - EVA - diferenças entre as avaliações pré e 15, 30 e 60 dias .....	31
Tabela 8 - Avaliação endoscópica pela escala de Lund-Kennedy.....	33

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de pacientes incluídos.....	26
Figura 2 - Distribuição das respostas pela escala de SNOT22 para cada um dos grupos (Controle e Blue®m).....	30
Figura 3 - Distribuição das respostas pela escala de EVA para grau de desconforto com os sintomas nasais para cada um dos grupos (Controle e Blue®m) .....	33
Figura 4 - Distribuição dos resultados da avaliação endoscopia pela escala de Lund-Kennedy para grau de desconforto com os sintomas nasais para cada um dos grupos (Controle e Blue®m).....	34

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ATP	Trifosfato de Adenosina
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
EVA	Escala Visual Analógica
FESS	<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>
IL-2	Interleucina 2
IL-8	Interleucina 8
IPO	Instituto Paranaense de Otorrinolaringologia
PO2	Pressão Parcial de Oxigênio
PtO2	Pressão Parcial de Oxigênio Tecidual
PO	Pós-operatório
RSC	Rinossinusite Crônica
RSCcP	Rinossinusite Crônica com Polipose Nasal
RSCsP	Rinossinusite Crônica sem Polipose Nasal
SNOT-22	Sinonasal Outcome Test
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th2	Linfócitos <i>T-helper</i> tipo 2

## RESUMO

**Introdução:** Blue®m é uma solução com propriedades antissépticas reconhecida por sua eficácia na cicatrização da mucosa bucal. Seu potencial terapêutico, atribuído ao oxigênio ativo, sugere benefícios na redução de infecções e na aceleração do processo de recuperação. No entanto, sua eficácia após cirurgia nasal – mucosa nasal – nunca foi investigada.

**Objetivos:** Avaliar os efeitos, eficácia e a tolerabilidade da solução Blue®m no processo de cicatrização da mucosa nasal após cirurgia nasossinusal.

**Método:** Um estudo piloto prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado foi realizado para avaliar o grau de recuperação da mucosa nasal no período pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia endonasal em um hospital especializado em otorrinolaringologia. Os pacientes foram randomizados em dois grupos e foram orientados a realizar o uso de duas soluções diferentes. O grupo 1 (intervenção) utilizou a solução Blue®m e o grupo 2 (controle) utilizou uma solução salina fisiológica. Pacientes e avaliadores foram informados sobre qual solução foi utilizada apenas após o término da coleta de dados. Foi aplicado o questionário *Sinonasal Outcome Test-22* (SNOT-22) e a Escala Visual Analógica (EVA) para autopercepção dos sintomas nasais. Foi realizado também uma avaliação endoscópica da mucosa nasossinusal (escore *Lund-Kennedy*) nos acompanhamentos pré-operatório, 15, 30 e 60 dias de pós-operatório (PO).

**Resultados:** Foram recrutados 30 pacientes. Dos pacientes recrutados, 24 foram submetidos à cirurgia endoscópica endonasal e se enquadraram nos critérios de inclusão. Estes pacientes foram randomizados em dois grupos homogêneos de 12 pacientes cada. O Blue®m, assim como a solução salina, não apresentou nenhum relato de efeito colateral grave ou intolerável. As comparações entre os grupos não demonstraram diferenças estatisticamente significantes, e ambos os grupos apresentaram melhoras dos sintomas. Nas avaliações intragrupos para o questionário SNOT-22 e escala EVA, observou-se redução de sintomatologia para ambos os grupos, sendo que no grupo 1 essa redução significativa já apareceu com 15 dias após a cirurgia. No entanto, essa redução não se sustentou no acompanhamento PO de 60 dias. No grupo 2, a redução significativa apareceu nos acompanhamentos PO de 30 e 60 dias.

**Conclusão:** Até o momento, não é possível afirmar a superioridade do Blue®m ou da solução salina fisiológica na cicatrização da mucosa nasal após cirurgias nasossinusais, apesar de sua boa tolerabilidade. Com resultados semelhantes para as duas soluções, recomendam-se estudos futuros com amostra mais robustas para elucidar essa questão.

**Palavras-chave:** Cirurgia endonasal; Blue®m; cuidados pós-operatórios; mucosa nasal

## ABSTRACT

**Introduction:** Blue@m, a solution with antiseptic properties, is known for its efficacy in oral mucosa healing. Its therapeutic potential, attributed to the active oxygen, suggests benefits in infections reduction and acceleration recovery. However, the specific efficacy after nasal surgery – nasal mucosa – has never been investigated.

**Objectives:** To measure the effects, efficacy, and tolerability of the Blue@m solution in the process of healing the nasal mucosa post-sinonasal surgery.

**Methods:** We conducted a pilot prospective, randomized, double-blind, and controlled study to measure the degree of recovery of the nasal mucosa in the postoperative period of patients undergoing sinonasal surgery in a hospital specialized in otorhinolaryngology. Patients were randomized into two groups and were oriented to conduct nasal irrigation with two different solutions. The group 1 used the Blue@m solution and the group 2 (control group) used a physiological saline solution. Patients and assessors were informed about what solutions were used after the end of data collection. Patients completed the Sinonasal Outcome Test-22 (SNOT-22), and the Analogic Visual Scale (AVS) to measure the perception of nasal symptoms. We also conducted an endoscopic evaluation of the sinonasal mucosa (Lund-Kennedy score) in the follow-ups pre-operative, 15, 30, and 60 days postoperative (PO).

**Results:** Thirty patients were selected. Of the selected patients, 24 have been submitted to the endoscopic endonasal surgery and met the inclusion criteria. These patients were randomized into two homogeneous groups of 12 patients. The Blue@m, as the saline solution, did not show any serious side effects or intolerable side effects. Between-group comparisons did not show statistically significant differences, and both groups presented improvement in the symptoms. Intragroup, for the questionnaire SNOT-22 and the AVS, showed a symptomatology reduction in two groups, but in group 1 this significant reduction was observed in the first 15 days. However, this reduction was not sustained at 60 days. Group 2 showed a significant reduction at 30 and 60 days.

**Conclusion:** Current findings do not favor the superiority of Blue@m or physiological saline solution in healing nasal mucosa post-sinonasal surgery, despite its good tolerability. Given similar results for both solutions, we suggest further studies with more robust samples to elucidate this question.

**Keywords:** Endonasal surgery; Blue@m; post-operative care; nasal mucosa

## **RESUMO POPULAR**

Neste estudo, investigamos os efeitos da solução Blue®m para ajudar na recuperação após cirurgias no nariz. A solução Blue®m é uma mistura usada por dentistas para ajudar na cicatrização da boca, mas não se sabe se funciona de maneira similar no nariz.

Gostaríamos de verificar se a solução Blue®m ajuda na cicatrização do nariz e se os pacientes a toleram bem. Estudamos 24 pacientes que fizeram cirurgia nasal em um hospital especializado em otorrinolaringologia. Metade deles usou o Blue®m e a outra metade usou uma solução salina fisiológica, sem saber qual estavam usando. Medimos fatores que indicam a recuperação do nariz e como os pacientes se sentiam durante a recuperação, usando questionários e exames do nariz nos seguintes momentos: antes da cirurgia, 15, 30 e 60 dias após a cirurgia.

A solução Blue®m foi bem tolerada e seu efeito não demonstrou diferenças importantes comparado à solução salina fisiológica, onde ambos os grupos apresentaram melhoras nos sintomas.

Isso significa que ambas as soluções têm ação semelhante e são seguras ou que o número de pacientes avaliados precisa ser maior para chegar a uma conclusão mais robusta.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
3 JUSTIFICATIVA.....	19
4 OBJETIVOS.....	20
5 METODOLOGIA.....	21
5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	21
5.2 ASPECTOS ÉTICOS.....	21
5.3 INTERVENÇÃO.....	22
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
5.6 DESFECHOS.....	24
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
6.1 EFEITOS ADVERSOS.....	27
6.2 SNOT 22.....	27
6.3 RESULTADOS DA ESCALA EVA.....	30
6.4 CLASSIFICAÇÃO DE LUND-KENNEDY.....	33
7 CONCLUSÃO.....	37
8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	38

## 1 INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica (RSC) é uma condição de inflamação nasal e dos seios paranasais com duração maior que 12 semanas, que causa significativo impacto econômico (FOKKENS *et al.*, 2020). A RSC afeta cerca de 5 a 10% da população mundial (GIOTAKIS; KAROW; SCHEITHAUER; WEBER *et al.*, 2016) e a prevalência na cidade de São Paulo é de 5,5% (DE MENDONÇA PILAN; DE MELO PADUA; BEZERRA; MORI *et al.*, 2012). A RSC pode acarretar afastamento do indivíduo de suas atividades laborais, ou a criança, da escola, demandando cuidados pelos familiares, além dos custos relacionados aos cuidados de saúde com medicação, cirurgias e internações (FOKKENS; LUND; HOPKINS; HELLINGS *et al.*, 2020).

O tratamento da RSC tem como objetivo combater as infecções e a inflamação (LUND, 2008). O tratamento clínico medicamentoso é a primeira linha de tratamento (FOKKENS; LUND; MULLOL; BACHERT *et al.*, 2012) e, caso venha a falhar, a cirurgia endoscópica endonasal<sup>1</sup> deve ser considerada (HOMER; DOWLEY; CONDON; EL-JASSAR *et al.*, 2000). A cicatrização de feridas após cirurgia nasossinusal é um processo altamente organizado que envolve inflamação, proliferação celular, deposição ou remodelação da matriz e é regulado por diversos fatores de crescimento (WATELET; DEMETTER; CLAEYS; CAUWENBERGE *et al.*, 2006). Várias abordagens médicas foram propostas para o gerenciamento de reações inflamatórias após a cirurgia endoscópica endonasal (HASHEMIAN; BAGHBANIAN; MAJD; ROUINI *et al.*, 2015; FOKKENS; LUND; HOPKINS; HELLINGS *et al.*, 2020), no entanto ainda não há um consenso.

---

<sup>1</sup> Cirurgia endoscópica nasossinusal, ou cirurgia endonasal, ou FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery) são termos que se referem a um grupo de procedimentos que visam tratar a sinusite crônica (com ou sem pólipos), ou outras lesões dos seios paranasais, como tumores. Nesses procedimentos, os seios afetados, maxilar, etmoide, esfenóide ou frontal, são abordados com o auxílio de equipamento de vídeo, desobstruindo seus óstios e removendo secreções ou lesões, se houver.

Muitas das etapas envolvidas no processo de cicatrização de feridas dependem da presença de oxigênio, como a morte oxidativa de bactérias, produção e desenvolvimento de colágeno, migração de células epiteliais e a angiogênese (GOTTRUP, 2004; SCHREML; SZEIMIES; PRANTL; KARRER *et al.*, 2010). Função muito relevante do oxigênio no processo de cicatrização é a proteção da ferida e combate às bactérias invasoras, já que a complicação mais frequentemente encontrada em feridas cirúrgicas, em geral, é a infecção (HOPF; HUNT; WEST; BLOMQUIST *et al.*, 1997).

Com base na necessidade de oxigênio para cicatrização, a suplementação de oxigênio é uma das terapias propostas em cicatrizações de feridas (EISENBUD, 2012). A maneira mais comum da suplementação tópica é através do uso da câmara hiperbárica, contudo essa técnica tem reações adversas nas vias aéreas (ex.: barotrauma de ouvido médio) (HEYBOER; SHARMA; SANTIAGO; MCCULLOCH, 2017). A solução Blue®m libera oxigênio ativo diretamente no local aplicado e, por isso, parece ser uma opção para a cicatrização de feridas (MATTEI; IMANISHI; DE OLIVEIRA RAMOS; DE CAMPOS *et al.*, 2020). Outras características dessa solução é a ausência de flúor ou de álcool na sua formulação e a presença de glicerina, agente emulsificante e hidratante que evita o ressecamento e irritação da mucosa (MATTEI; IMANISHI; DE OLIVEIRA RAMOS; DE CAMPOS *et al.*, 2020), o que pode ser benéfico para a via nasal. O oxigênio ativo é proveniente do perborato de sódio, que se decompõe em uma baixa concentração de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e borato de sódio, o qual libera oxigênio por até 8 horas na concentração de 0,006% ou aproximadamente 40 mg O<sub>2</sub>/l. Além disso, o Blue®m contém citrato de sódio, um agente tampão que estabiliza o pH (neutro) e tem ação anticoagulante, além de gluconato de sódio, um quelante de metais, espessante goma de celulose e excipientes. A solução Blue®m foi utilizada e testada previamente na cavidade oral com resultados positivos, incluindo a redução do biofilme bacteriano na gengivite, aumento da

proliferação de queratinócitos, redução da proliferação *in vitro* de *Porphyromonas gingivalis* de forma equivalente à clorexidina e auxílio na cicatrização de mucosa queratinizada, com exposição óssea no pós-operatório de algumas cirurgias intraorais (CUNHA; AUERSVALD; DELIBERADOR; GONZAGA *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA STROPARO; WEISS; STORRER; DELIBERADOR, 2021). No entanto, a solução Blue®m nunca foi avaliada no pós-operatório de cirurgias endoscópicas nasossinusais.

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da solução Blue®m no pós-operatório de cirurgia endoscópica nasossinusal, em função de sua ação antimicrobiana e do fornecimento local de oxigênio ativo.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A cicatrização da mucosa nasal após um trauma cirúrgico envolve um complexo processo para restabelecer a integridade anatômica e funcional das cavidades nasais e paranasais (OTTAVIANO; MARIONI; STAFFIERI; GIACOMELLI *et al.*, 2011). Uma função básica da mucosa nasossinusal, que se encontra alterada nesse período, é o batimento mucociliar ou *clearance* mucociliar, que realiza o transporte de muco produzido pelo epitélio pseudoestratificado das vias aéreas (TRINDADE; MELLO; MION; LORENZI-FILHO *et al.*, 2007). Um estudo prévio avaliou as alterações no *clearance* mucociliar através do teste de sacarina<sup>2</sup> em três grupos de pacientes submetidos a cirurgias nasais diferentes (septoplastia, polipectomia e turbinectomia). Todos os pacientes tinham o *clearance* normal no pré-operatório, porém, três semanas após o procedimento, todos os grupos apresentaram disfunção mucociliar (SHONE; YARDLEY; KNIGHT, 1990). Um dos grandes objetivos do uso de substâncias nasais é a restauração dessa função da mucosa nasal.

A irrigação nasal é utilizada no tratamento de rinite, rinosinusite e no pós-operatório de cirurgias nasais. Isso se deve pelo fato de remover secreções e debris, minimizar a formação de crostas e sinequias e, melhorar o transporte mucociliar (KEOJAMPA; NGUYEN; RYAN, 2004; ÜNAL; GÖRÜR; ÖZCAN, 2001). Diversas soluções para irrigação nasal já foram testadas como adjuvantes do processo cicatricial. Além da mais comumente utilizada, a solução salina isotônica (0,9%), podem-se citar as soluções salinas hipertônicas (1,1%, 2%, 2,3%, 2,7%, 3%, 3,5%) (LIU; PAN; LI; TAN *et al.*, 2020), ringer lactato, solução isotônica com xilitol a 5%, mel e a budesonida ou Iodopovidona a 1,1% (GIOTAKIS; KAROW; SCHEITHAUER; WEBER *et al.*, 2016;

---

<sup>2</sup> Teste da sacarina foi um dos primeiros testes desenvolvidos para avaliação do transporte mucociliar. Consiste na deposição de solução de sacarina na cabeça do corneto nasal inferior e registrar o tempo decorrido até o paciente sentir o saber doce da sacarina. Os valores normais podem variar de 3min e 30s a 19min e 15s e dependem do tipo e concentração da solução. Um teste simples, barato e de fácil reprodução clínica quando comparado com técnicas de fotometria, videomicroscopia e outros (Stanley *et al.*, 1984; Trindade *et al.*, 2007).

HASHEMIAN; BAGHBANIAN; MAJD; ROUINI *et al.*, 2015; KOSUGI; MOUSSALEM; SIMÕES; DE PAULA E.SILVA FELICI DE SOUZA *et al.*, 2016; RUDMIK; SOLER; ORLANDI; STEWART *et al.*, 2011; ÜNAL; GÖRÜR; ÖZCAN, 2001; WU; CHENG; CHANG; LO *et al.*, 2022).

Um estudo prévio randomizou o uso de solução salina fisiológica entre 174 sujeitos submetidos à cirurgia endoscópica endonasal (GIOTAKIS; KAROW; SCHEITHAUER; WEBER *et al.*, 2016). Os autores observaram uma melhora importante dos sintomas nasais entre os sujeitos do grupo que fizeram uso sistemático da irrigação nasal com solução salina fisiológica comparado com o grupo que não fez irrigação alguma. No entanto, observaram que após 3 meses de irrigação nasal, os efeitos benéficos já não eram diferentes entre os dois grupos (GIOTAKIS; KAROW; SCHEITHAUER; WEBER *et al.*, 2016). Outro estudo obteve melhora significativa entre 16 sujeitos orientados a realizar irrigação nasal com budesonida em alto volume (1mg de budesonida diluído em 500ml de soro fisiológico a cada dois dias) nos escores do *Sinonasal Outcome Test-22* (SNOT-22) e da classificação endoscópica Lund-Kennedy, após 3 meses de terapia (KOSUGI; MOUSSALEM; SIMÕES; DE PAULA E.SILVA FELICI DE SOUZA *et al.*, 2016).

Em relação aos sintomas e o *clearance* mucociliar, um estudo avaliou 74 sujeitos adultos submetidos à cirurgia endoscópica endonasal e orientados a realizar irrigação nasal com solução salina fisiológica, ringer lactato ou solução salina hipertônica a 2,7% (LOW; WOODS; ULLAH; CARNEY, 2014). Eles observaram que todos os grupos apresentaram melhora dos escores clínicos (SNOT-20 e EVA), do aspecto endoscópico da mucosa nasal e melhora significativa dos sintomas com o uso de ringer lactato após a sexta semana de pós-operatório com irrigação nasal. Porém, nenhum impacto foi identificado na melhora do *clearance* mucociliar (LOW; WOODS; ULLAH; CARNEY, 2014). Um outro estudo propôs um ensaio clínico randomizado para avaliar os efeitos do Silsos gel® (gel nasal contendo

uma combinação de sacarose octasulfato de prata e sacarose octasulfato de potássio) nos sintomas nasais e cicatrização da mucosa nasal de pacientes com RSC submetidos à cirurgia endoscópica endonasal (OTTAVIANO; BLANDAMURA; FASANARO; FAVARETTO *et al.*, 2015). Os resultados demonstraram um processo mais rápido de cicatrização em comparação ao placebo. Os efeitos antimicrobianos e cicatrizantes do sulfato de prata (no tratamento de feridas, queimaduras e escaras), no entanto, já eram conhecidos (OTTAVIANO; BLANDAMURA; FASANARO; FAVARETTO *et al.*, 2015).

De forma análoga, os efeitos do oxigênio na cicatrização de feridas agudas e crônicas já foram amplamente descritos (EISENBUD, 2012; GOTTRUP, 2004; SCHREML; SZEIMIES; PRANTL; KARRER *et al.*, 2010). A relação entre suscetibilidade de infecção e disponibilidade de oxigênio já foi demonstrada em estudo experimental com cobaias em 1988 (JONSSON; HUNT; MATHES, 1988). O uso tópico em feridas crônicas também foi previamente estudado (GORDILLO; ROY; KHANNA; SCHLANGER *et al.*, 2008), com benefícios superiores inclusive à câmara hiperbárica, a qual possui indicações estabelecidas baseadas na aceleração da cicatrização de feridas e aumento da angiogênese. As aplicações incluem osteomielite, necrose de tecidos moles, tratamento de enxertos e retalhos, lesões derivadas de radiação, envenenamento por monóxido de carbono, lesões traumáticas com ou sem síndrome compartimental, abscesso intracraniano, perda auditiva neurossensorial súbita idiopática, entre outras (ORTEGA; FRAILE-MARTINEZ; GARCÍA-MONTERO; CALLEJÓN-PELÁEZ *et al.*, 2021). No entanto, pouco se sabe sobre o uso de oxigenioterapia em relação à recuperação da mucosa nasal. No caso específico da câmara hiperbárica, o que se sabe é que os seios paranasais e orelha média podem sofrer com efeitos colaterais relacionados ao aumento da pressão do ar ambiente. O barotrauma da orelha média e o barotrauma dos seios paranasais são os efeitos colaterais mais comuns (HEYBOER; SHARMA; SANTIAGO; MCCULLOCH, 2017). Assim, torna-se menos atrativo propor

esse tratamento a pacientes com alta predisposição a edema da mucosa nasossinusal e mal funcionamento da tuba auditiva, como é o caso dos pacientes com rinossinusite crônica.

A solução Blue®m permite que os benefícios do oxigênio cheguem aos seios paranasais através da irrigação nasal, uma forma de uso já comumente utilizada. Os efeitos dessa opção terapêutica são atribuídos principalmente à quantidade de oxigênio ativo liberado pela formulação. A solução Blue®m já foi testada em pós-operatório de cirurgia odontológica pré-protética e demonstrou redução da inflamação e dor (MATTEI; IMANISHI; DE OLIVEIRA RAMOS; DE CAMPOS *et al.*, 2021). Testes *in vitro* mostraram que baixas doses de enxaguante bucal com Blue®m estimularam a proliferação de fibroblastos (MATTEI; IMANISHI; DE OLIVEIRA RAMOS; DE CAMPOS *et al.*, 2020), no entanto, altas doses podem ter efeito citotóxicos, assim como os observados com a clorexidina (MARIOTTI; RUMPF, 1999; NIVEDA; KAARTHIKEYAN, 2020). A solução Blue®m também foi estudada no tratamento da periodontite com resultados promissores (NIVEDA; KAARTHIKEYAN, 2020), assim como na análise de potencial antibiótico *in vitro* contra *Porphyromonas gingivalis* em comparação com a clorexidina (DELIBERADOR; WEISS; RYCHUV; CORDEIRO *et al.*, 2020). Em forma de enxaguante bucal e gel, aparenta promover cicatrização tecidual da mucosa oral, com cicatrização de enxerto livre para cobrir exposição óssea de raízes dentárias (STROPARO; WEISS; STORRER; DELIBERADOR, 2021). Existem, ainda, diferentes apresentações do composto, com o mesmo princípio, já comercialmente disponíveis, o que poderia facilitar a adaptação para uso tópico nasal.

### 3 JUSTIFICATIVA

No pós-operatório de cirurgias endoscópicas nasossinusais, além da obstrução nasal e pequenos sangramentos, é muito comum a formação de crostas com contaminação bacteriana local, frequentemente acompanhado de cacosmia (sentir odor desagradável no nariz) (FOKKENS; LUND; HOPKINS; HELLINGS *et al.*, 2020). As diversas soluções para região nasal testadas buscam amenizar tais sintomas o mais breve possível, mas, alguns sintomas podem perdurar por semanas ou meses, com grande variabilidade entre os pacientes. Ainda não há um consenso sobre qual a melhor opção de irrigação nasal a ser utilizada nesse período após a cirurgia (FOKKENS; LUND; HOPKINS; HELLINGS *et al.*, 2020).

O efeito cicatrizante e antimicrobiano da solução Blue®m já foi demonstrado em pós-operatório de cirurgias bucais e ortodônticas com segurança associada ao uso (DE OLIVEIRA STROPARO; WEISS; STORRER; DELIBERADOR, 2021; MATTEI; IMANISHI; DE OLIVEIRA RAMOS; DE CAMPOS *et al.*, 2021). Porém, sua ação ainda não foi avaliada no pós-operatório de cirurgia endoscópica nasossinusal. O presente estudo se justifica pela possibilidade de utilizar o aporte tópico de oxigênio da solução Blue®m com a ação antibacteriana e imunomoduladora como uma solução ideal para a irrigação nasal no período PO. Desta forma permitiria a redução do desconforto e da sintomatologia dos pacientes precocemente. Por se tratar de algo inédito, faz-se necessário esse estudo piloto para avaliar tolerabilidade, segurança e se há benefício nessa nova opção terapêutica.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a viabilidade da solução Blue®m, comparada a uma solução salina fisiológica (solução de cloreto de sódio a 0,9%), quando utilizada na região nasal no pós-operatório de cirurgia endoscópica nasossinusal, através dos sintomas relatados e avaliação por terceiros do aspecto endoscópico da cavidade nasal.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a tolerabilidade ao uso da solução Blue®m na forma de aplicação nasal;
- Avaliar clinicamente o efeito da solução Blue®m e da solução salina fisiológica (solução de cloreto de sódio a 0,9%) na redução de sintomas e da cicatrização da mucosa durante PO de cirurgia endoscópica nasossinusal, por meio da aplicação de questionários validados e avaliação endoscópica da cavidade nasal por especialista na área, em distintos períodos após a cirurgia.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA**

Nós conduzimos um estudo piloto prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado. Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos entre os grupos através do programa Microsoft Excel versão 18.2311.1071.0. Essa distribuição foi feita pela empresa que representa o Blue®m, a qual forneceu todos os frascos, já preenchidos com Blue®m ou solução salina, sem qualquer outra identificação e indistinguíveis. Cada recipiente foi previamente preparado e entregue para a equipe dos pesquisadores com um número impresso em cada rótulo. Para cada número foi atribuída a informação (repassada posteriormente à coleta de dados para o pesquisador principal) de que se tratava de um frasco com a solução Blue®m ou se continha a solução salina fisiológica.

O estudo tem como base a avaliação de pacientes com indicação de cirurgia endoscópica nasossinusal que realizaram o procedimento cirúrgico no Hospital do Instituto Paranaense de Otorrinolaringologia (Hospital IPO), entre março e julho de 2021. O pesquisador principal (GRN) foi o responsável pela seleção dos pacientes, avaliação dos dados e confecção do artigo final deste projeto; e o coorientador, pesquisador sênior (MCJS), realizou todas as cirurgias, assim como as avaliações endoscópicas dos pacientes incluídos neste estudo. Ambos os pesquisadores estiveram cegos em relação à alocação dos pacientes nos grupos 1 e 2 durante toda a coleta dos dados. Os questionários antes e após a cirurgia foram aplicados nas dependências do Hospital IPO, durante as consultas de seguimento dos pacientes que aceitaram realizar a cirurgia e participar do estudo.

### **5.2 ASPECTOS ÉTICOS**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital IPO através do número de parecer 4.239.368 datado de 26 de agosto de 2020. Por se tratar de um estudo

caracterizado como um estudo piloto prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado, todos os pacientes envolvidos no estudo receberam tanto orientações verbais, quanto um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) que deveriam assinar caso concordassem em participar do estudo. Como rotina do hospital, foi solicitada também a leitura e assinatura do TCLE referente às cirurgias a serem realizadas e procedimentos médicos anestésicos. Em todo processo de estudo, os preceitos éticos foram seguidos de acordo com a Declaração de Helsinque e os direitos humanos. Além disso, a identificação dos pacientes foi mantida em sigilo. Após o término do estudo, serão divulgados apenas os resultados inerentes à pesquisa sem possibilidade de identificação dos pacientes.

A equipe de pesquisadores envolvidos no presente estudo não apresenta nenhum conflito de interesse quanto à empresa fornecedora do produto utilizado nesta pesquisa. A empresa representante do Blue®m forneceu os frascos – numerados e sem identificação – com as substâncias de forma gratuita, sem exigir qualquer forma de compensação, vínculo empregatício, tampouco demanda de divulgação de resultados positivos secundários ao presente estudo.

Os pacientes incluídos não tiveram que arcar com nenhum custo inerente à sua participação neste estudo, pois as medicações prescritas já fazem parte do protocolo de pós-operatório da instituição e os frascos contendo as soluções (objeto do presente estudo) foram fornecidos gratuitamente para os pacientes.

### 5.3 INTERVENÇÃO

As cirurgias realizadas foram nasossinusais com abertura e ampliação dos óstios dos seios paranasais que apresentaram inflamação crônica. Também foi realizado septoplastia, se necessário, e polipectomia por via endoscópica endonasal, quando houvesse polipose – estágio final da inflamação da mucosa nasossinusal (FOKKENS; LUND;

HOPKINS; HELLINGS *et al.*, 2020). As cirurgias foram realizadas por um único cirurgião experiente (MCJS), os pacientes foram orientados a utilizar as seguintes medicações como parte do protocolo da instituição: paracetamol 750mg a cada seis horas, se necessário, para controle de dor, prednisolona 40mg diariamente, por 5 dias, oximetazolina tópica se necessário (no caso de algum sangramento nasal) e a solução para irrigação nasal. Esta, foi fornecida em frascos iguais, opacos, com válvula spray, prontos para o uso, indistinguíveis quanto ao conteúdo, sendo a Blue®m ou a solução salina fisiológica (solução de cloreto de sódio a 0,9%), para os grupos 1 e 2, respectivamente.

Todos os pacientes foram instruídos a realizar duas atomizações das respectivas soluções em cada narina, 3 vezes ao dia, durante 14 dias (desde o primeiro dia de pós-operatório).

#### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com rinossinusite crônica não responsivos ao tratamento clínico medicamentoso, que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O tratamento medicamentoso padrão inclui o uso de corticosteroides via oral e nasal, irrigação nasal e antibioticoterapia nas exacerbações. Todos os pacientes tinham então indicação para realização de cirurgia endoscópica endonasal com ou sem septoplastia e turbinectomia.

#### 5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Antecedentes de cirurgia nasossinusal;
- Pacientes que não optaram pelo tratamento cirúrgico;
- Pacientes incapazes (ex.: alterações cognitivas) de fazer o uso das soluções nasais conforme orientado;

- Graves complicações intra ou pós-operatórias, com necessidade de nova abordagem cirúrgica, devido a sangramento, hematoma ou abscesso septal, ou outras complicações;
- Antecedente de tabagismo;
- Pacientes com tumores nasossinusais, que necessitaram de ampla ressecção de estruturas fisiológicas como os cornetos nasais inferiores;
- Pacientes com antecedente de doenças sistêmicas de comprometimento de vias aéreas ou de irregularidades do transporte mucociliar (ex.: asma grave ou fibrose cística);
- Pacientes com quadro de infecção das vias aéreas superiores durante as três semanas que antecederam a cirurgia, com necessidade de tratamento medicamentoso.

## 5.6 DESFECHOS

Os pacientes responderam ao *Sinonasal Outcome Test-22* (SNOT-22), previamente validado em língua portuguesa (HOPKINS; GILLET; SLACK; LUND *et al.*, 2009; KOSUGI; CHEN; FONSECA; CURSINO *et al.*, 2011). O SNOT-22 engloba 22 questões sobre sintomas nasais, relacionados a rinossinusites, como tosse, secreção nasal e cefaleia, qualidade do sono e alguns sintomas gerais, como produtividade e sentimentos de frustração ou irritação. As respostas podem ser graduadas de 0 a 5, sendo 5 o maior incômodo possível. O escore total varia de 0 a 110, onde escores mais altos indicam maior incômodo em relação aos sintomas nasais e relacionados a rinossinusites. O somatório de todas as questões indica o resultado. Os pacientes responderam também a Escala Visual Analógica (EVA) para mensurar seu grau de desconforto com os sintomas nasais, classificando-os de 0 (de jeito nenhum) a 10 (mais do que posso imaginar) (DOULAPTSI; PROKOPAKIS; SEYS; PUGIN *et al.*, 2018).

Em relação à avaliação objetiva, esta foi realizada pelo mesmo experiente médico cirurgião responsável pelas cirurgias do estudo (MCJS), através do exame endoscópico nasal com óticas, em consultório. A avaliação objetiva foi graduada conforme classificação Lund-Kennedy modificada (PSALTIS; LI; VAEZEAFSHAR; CHO *et al.*, 2014), que pontua de 0 a 2 para cada um dos achados ao exame: presença de pólipos, edema e secreções, para cada uma das fossas nasais. A pontuação varia de 0 a 12, onde maiores escores indicam maior gravidade dos sintomas nasais (PSALTIS; LI; VAEZEAFSHAR; CHO *et al.*, 2014).

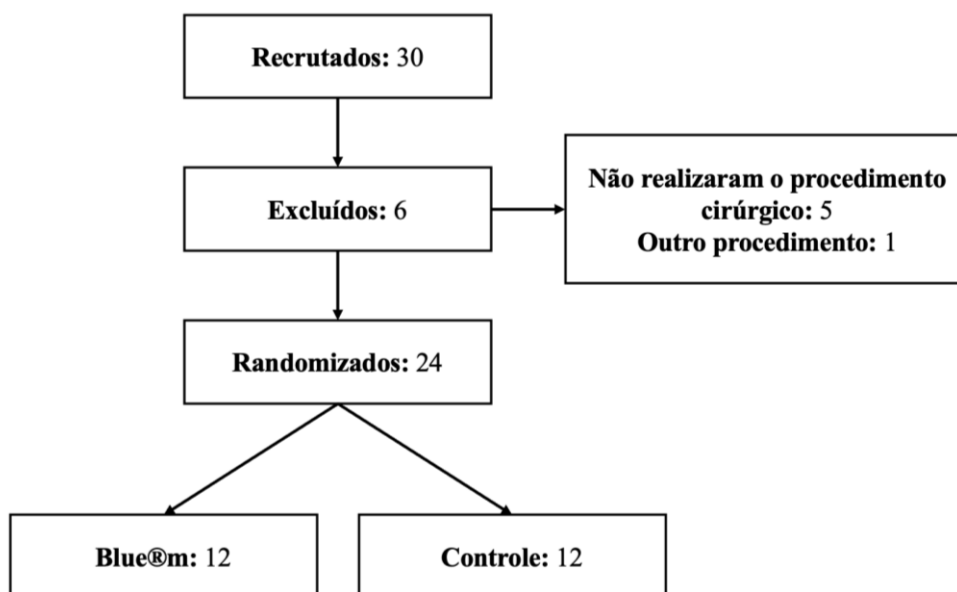
As mensurações foram realizadas nos momentos: pré-operatório e pós-operatório (PO) de 15, 30 e 60 dias. Os dados obtidos foram alocados em tabela do Excel para comparação e análise estatística.

## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram descritas por frequência e porcentagem. Para a comparação dos grupos 1 e 2 em relação às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*, de acordo com a distribuição dos dados. Em relação a variáveis categóricas, as comparações foram feitas usando-se o teste exato de *Fisher*. Para as análises intragrupos foi utilizado o teste não-paramétrico de *Wilcoxon*. Foram também observadas as mudanças intragrupo através de gráfico (Box-Plot). Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados inicialmente 30 pacientes para o estudo; no entanto, cinco pacientes não realizaram o procedimento cirúrgico e um paciente foi submetido a outro procedimento não incluso nos critérios de inclusão (dacriocistorrinostomia) e, por essa razão, foram excluídos do estudo. Foram, então, randomizados 24 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica endonasal (**Figura 1**). Dos 24 pacientes incluídos, 12 usaram frascos contendo Blue®m e 12 usaram frascos contendo solução salina fisiológica (controle). Nem todos os participantes tiveram avaliações completas das variáveis registradas no estudo, seja por perda de seguimentos no acompanhamento pós-operatório ou impossibilidade da realização da videonasofibroscopia quando vieram para a avaliação. Sendo assim, em todas as análises foram incluídos apenas os dados válidos.



**Figura 1 - Fluxograma de pacientes incluídos**

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

A avaliação da homogeneidade dos grupos, em relação à idade, sexo e tipo de cirurgia, não mostrou diferenças estatisticamente significativas. Com relação ao tipo de

cirurgia, todos os pacientes foram submetidos à cirurgia endoscópica endonasal. As cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião (M.C.J.S.) e associadas à septoplastia, quando necessário. Apenas três pacientes não necessitaram de septoplastia, dois alocados no grupo 1 e um no grupo 2. Quatro pacientes apresentavam polipose nasal, três alocados no grupo 1 e um no grupo 2 (**Tabela 1**). Pacientes com polipose nasal são os casos mais graves de rinosinusite crônica, com maior chance de recorrência e normalmente maior sintomatologia; portanto, essa diferença entre os grupos pode ser relevante na análise.

**Tabela 1 - Características dos participantes do grupo Blue®m (n=12) e do grupo controle (n=12)**

Variável	Blue®m	Controle
Idade na cirurgia (anos), Média (DP)	40,1 (16,6)	37,5 ± (12,6)
Sexo, n (%)		
Feminino	5 (41,7)	9 (75)
Masculino	7 (58,3)	3 (25)
Cirurgia endoscópica endonasal, n (%)	12 (100)	12 (100)
Septoplastia, n (%)	10 (83,3)	11 (91,7)
Presença de polipose nasal, n (%)	3 (25)	1 (8,3)
Efeitos adversos, n (%)	0 (0)	0 (0)

DP: Desvio padrão

n: número

\*Teste t de *Student* para amostras independentes, estatisticamente significativa,  $p < 0,05$

<sup>a</sup>Teste exato de *Fisher*, estatisticamente significativa,  $p < 0,05$

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

## 6.1 EFEITOS ADVERSOS

Nenhum paciente referiu sintomas intensos ou abandono de tratamento devido à intolerância a possíveis efeitos adversos em qualquer dos grupos (**Tabela 1**).

## 6.2 SNOT 22

Na comparação dos grupos em relação aos resultados do SNOT 22, em cada momento de avaliação, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa, tanto para o pré, como para o pós-operatório (**Tabela 2**). Isso mostra homogeneidade dos grupos

na avaliação pré-operatória e evolução semelhante no período PO, sem grandes alterações relacionadas especificamente ao uso da solução Blue®m ou da solução salina fisiológica.

**Tabela 2 - SNOT 22 - em cada avaliação e comparação dos grupos**

Avaliação	Grupo	n	SNOT 22	
			Média ± desvio padrão	Mediana (min; max)
Pré	Controle	12	59,4 ± 20,4	58 (24; 90)
	Blue®m	12	50,0 ± 14,4	49 (33; 68)
PO 15d	Controle	12	37,9 ± 23,8	39 (11; 72)
	Blue®m	11	19,3 ± 6,5	21 (10; 25)
PO 30d	Controle	11	21,3 ± 14,3	21 (2; 47)
	Blue®m	8	32,0 ± 28,4	27 (7; 67)
PO 60d	Controle	7	20,7 ± 12,5	17 (7; 38)
	Blue®m	4	30,0 ± 32,6	18 (6; 78)

\*Teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*, estatisticamente significativa,  $p < 0,05$   
 Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A **Tabela 3** apresenta a comparação entre os grupos quanto às variações na pontuação do SNOT 22 entre os períodos pós-operatórios e o pré-operatório, não havendo diferenças estatisticamente significantes. Ambos os grupos apresentaram redução dos sintomas pela escala SNOT-22 após as cirurgias, mas de forma semelhante entre os grupos.

**Tabela 3 - SNOT 22 - diferenças entre as avaliações pré e 15, 30 e 60 dias pós-operatório**

Diferenças	Grupo	n	SNOT 22	
			Média ± desvio padrão	Mediana (min; max)
15 dias pré	Controle	12	20,0 ± 29,2	35 (-48; 45)
	Blue®m	11	30,9 ± 14,7	37 (10; 52)
30 dias pré	Controle	11	36,7 ± 25,7	47 (-4; 72)
	Blue®m	8	30,0 ± 28,4	35,5 (-34; 57)
60 dias pré	Controle	7	38,7 ± 21,1	47 (17; 65)
	Blue®m	4	20,0 ± 43,6	39 (-45; 47)

\*Teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*, estatisticamente significativa,  $p < 0,05$   
 Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A **Tabela 4** apresenta a comparação intragrupo do SNOT-22 no pré-operatório com pós-operatório de 15, 30 e 60 dias. Através dessa análise podemos observar que a redução do escore da escala SNOT-22 após a cirurgia apresentou diferença estatística significativa nos seguimentos de avaliação de 15 e 30 dias após a cirurgia quando comparados com o pré-operatório para o grupo 1. Além disso, também apresentou diferença estatística significativa nos seguimentos de avaliação de 30 e 60 dias após a cirurgia quando comparados com o pré-operatório para o grupo 2. Houve redução em valores absolutos em todas as comparações de pré-operatório com pós-operatório em ambos os grupos.

**Tabela 4 - Comparação dos momentos de avaliação de SNOT-22 para cada um dos grupos (Controle e Blue®m)**

Grupo	Avaliação	n	SNOT 22	
			Média ± desvio padrão	Mediana (min; max)
Blue®m	Pré	11	53,4 ± 16,9	57 (27; 78)
	PO 15d	11	22,5 ± 11,9	22 (9; 53)*
	Pré	8	53,3 ± 15,9	54 (32; 78)
	PO 30d	8	23,3 ± 23,1	16 (1; 67)*
	Pré	4	50,0 ± 14,4	49,5 (33 - 68)
	PO 60d	4	30,0 ± 32,6	18 (6 - 78)
Controle	Pré	12	60,0 ± 19,5	59,5 (24 - 90)
	PO 15d	12	40,0 ± 24,2	46 (11 - 72)
	Pré	11	61,2 ± 20,0	61 (24 - 90)
	PO 30d	11	24,5 ± 19,7	21 (2 - 70)*
	Pré	7	59,4 ± 20,4	58 (24 - 90)
	PO 60d	7	20,7 ± 12,5	17 (7 - 38)*

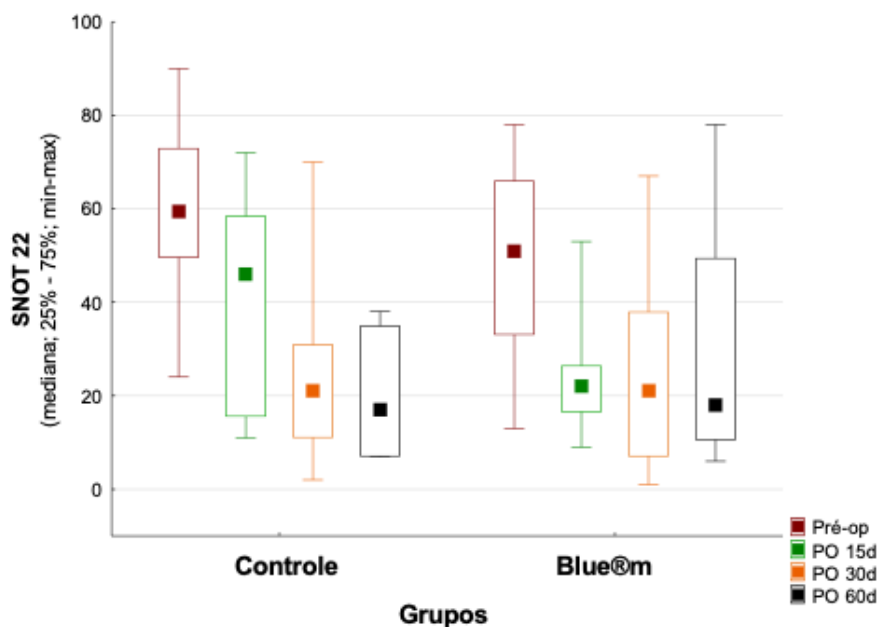
\*Teste não-paramétrico de *Wilcoxon*, estatisticamente significante,  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

A redução da pontuação do SNOT-22 mostra a melhora dos sintomas após a cirurgia em ambos os grupos. Esse resultado já era esperado, pois a cirurgia tem esse objetivo, independentemente do tipo de irrigação nasal utilizado após. Houve diferença estatisticamente significativa em diferentes seguimentos de avaliação nos dois grupos.

Na **Figura 2**, o gráfico (box-plot) apresenta a mediana, 1º quartil e 3º quartil (25%-75%) e os valores mínimos e máximos de SNOT-22 para os dois grupos nos quatro

seguimentos de avaliação. Observou-se, nesse gráfico, uma redução da carga sintomática em ambos os grupos pela escala de SNOT-22, em todos os períodos pós-operatórios, que ocorreu de formas mais rápida no grupo 1, mas mais sustentada no grupo 2.



**Figura 2 - Distribuição das respostas pela escala de SNOT22 para cada um dos grupos (Controle e Blue@m)**

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

### 6.3 RESULTADOS DA ESCALA EVA

A comparação entre grupos em relação aos resultados da escala EVA, em cada seguimento de avaliação, também não apresentou diferenças estatisticamente significantes (Tabela 5).

**Tabela 5 - EVA - em cada avaliação**

Avaliação	Grupo	n	EVA	
			Média ± desvio padrão	Mediana (min; max)
Pré	Controle	12	7,8 ± 2,2	8 (2; 10)
	Blue@m	12	7,0 ± 2,9	8 (1; 10)

PO 15d	Controle	11	5,0 ± 3,0	4 (1; 9)
	Blue®m	11	2,7 ± 2,2	2 (0; 7)
PO 30d	Controle	8	2,9 ± 2,1	2 (1; 7)
	Blue®m	8	5,0 ± 2,9	5 (1; 9)
PO 60d	Controle	6	2,2 ± 2,9	1 (0; 8)
	Blue®m	4	4,5 ± 3,7	4,5 (0; 9)

\*Teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*, estatisticamente significativa,  $p < 0,05$   
 Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A **Tabela 6** apresenta a comparação entre os grupos quanto às alterações da escala EVA nos diferentes momentos do pós-operatório em relação à avaliação pré-operatória. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em nenhum seguimento de avaliação.

**Tabela 6 - EVA - diferenças entre as avaliações pré e 15, 30 e 60 dias**

Diferenças	Grupo	n	Escala EVA	
			Média ± desvio padrão	Mediana (min; max)
15 dias – pré	Controle	11	2,6 ± 4,5	4 (-7; 8)
	Blue®m	11	4,6 ± 2,7	5 (0; 9)
30 dias – pré	Controle	8	4,4 ± 3,7	6,5 (-1; 8)
	Blue®m	8	2,8 ± 4,4	4 (-4; 9)
60 dias – pré	Controle	6	5,5 ± 4,1	6,5 (0; 10)
	Blue®m	4	1,8 ± 2,9	2,5 (-2; 4)

\*Teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*, estatisticamente significativa,  $p < 0,05$   
 Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A **Tabela 7** apresenta a comparação, na pontuação da escala EVA antes da cirurgia, com cada seguimento de avaliação após a cirurgia, para cada um dos grupos. Nessa comparação, o escore final da escala EVA parece reduzir (com significância estatística) no pós-operatório, na comparação PO 15 dias com o pré-operatório no grupo 1; e, no grupo 2, na comparação PO 30 e 60 dias com o pré-operatório. Esses dados corroboram com os descritos acima em relação ao questionário SNOT-22.

**Tabela 7 - EVA - diferenças entre as avaliações pré e 15, 30 e 60 dias**

Grupo	Avaliação	n	Escala EVA	
			Média ± desvio padrão	Mediana (min; max)

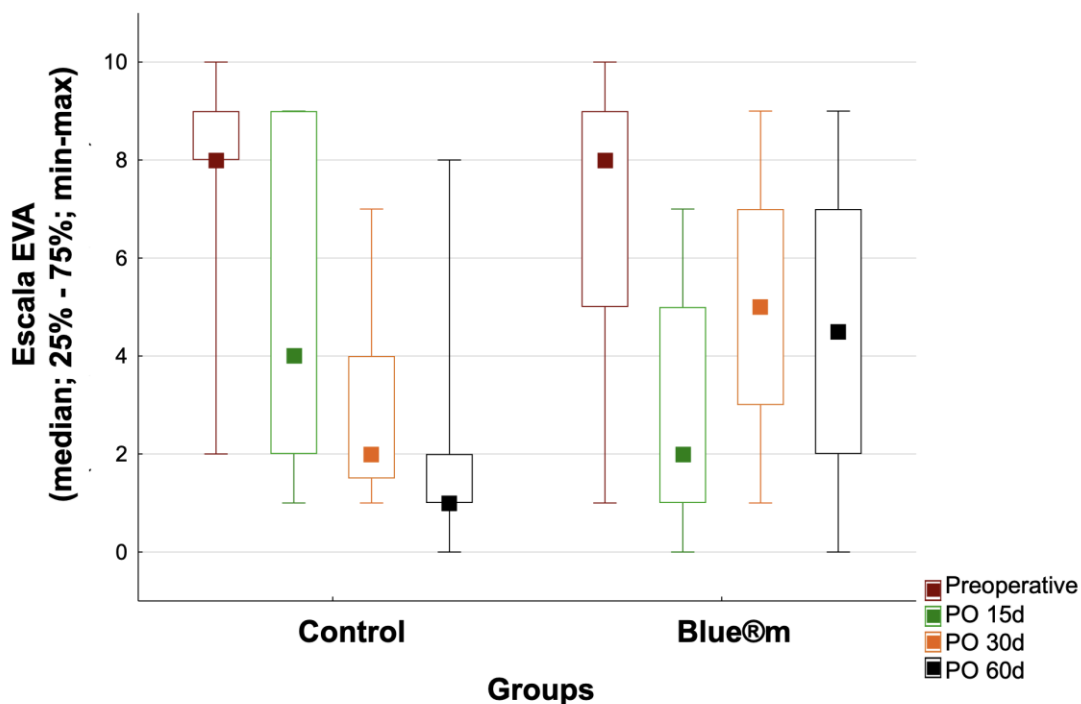
			<b>Média ± desvio padrão</b>	<b>Mediana (mín; max)</b>
Blue®m	Pré	11	7,4 ± 2,8	8 (1; 10)
	PO 15d	11	2,7 ± 2,2	2 (0; 7)*
	Pré	8	7,8 ± 2,9	8,5 (1; 10)
	PO 30d	8	5,0 ± 2,9	5 (1; 9)
	Pré	4	6,3 ± 3,6	7,5 (1 - 9)
	PO 60d	4	4,5 ± 3,7	4,5 (0 - 9)
Controle	Pré	11	7,6 ± 2,2	8 (2 - 10)
	PO 15d	11	5,0 ± 3,0	4 (1 - 9)
	Pré	8	7,3 ± 2,5	8 (2 - 10)
	PO 30d	8	2,9 ± 2,1	2 (1 - 7)*
	Pré	6	7,7 ± 2,9	8 (2 - 10)
	PO 60d	6	2,2 ± 2,9	1 (0 - 8)*

\*Teste não-paramétrico de *Wilcoxon*, estatisticamente significativo,  $p < 0,05$

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

De acordo com os achados, o grupo 1 parece ter tido um efeito positivo na recuperação da mucosa nasal com o uso da solução Blue®m nos primeiros dias de pós-operatório. Para ambos os parâmetros (SNOT-22 e escala EVA para sintomas nasais), houve melhora significativa dos sintomas após 15 dias de cirurgia neste grupo. Esta melhora significativa não foi, entretanto, observada para o grupo 2 (solução salina fisiológica). Por outro lado, o grupo 2 apresentou resultados melhores e estatisticamente significantes para tais parâmetros na avaliação de 30 e 60 dias de pós-operatório para redução dos sintomas. Já na análise da comparação do escore do questionário SNOT-22 pré com PO 30 dias, foram encontrados resultados semelhantes entre os grupos, com redução da pontuação (com significância estatística) em ambos os grupos.

Na **Figura 3**, o gráfico (box-plot) apresenta a mediana, 1º quartil e 3º quartil (25%-75%) e os valores mínimos e máximos de EVA para os dois grupos nos quatro seguimentos de avaliação. Observa-se, nesse gráfico, uma redução dos sintomas em ambos os grupos pela escala de EVA; no entanto, essa queda foi mais rápida no grupo Blue®m e estabilizada nos últimos acompanhamentos, e, no grupo controle, a queda dos sintomas ocorreu nos últimos dois acompanhamentos de forma acentuada.



**Figura 3 - Distribuição das respostas pela escala de EVA para grau de desconforto com os sintomas nasais para cada um dos grupos (Controle e Blue®m)**

#### 6.4 CLASSIFICAÇÃO DE LUND-KENNEDY

A análise dos dados em relação à avaliação endoscópica pela classificação de Lund-Kennedy, em cada momento de avaliação teve uma perda considerável de dados, pela impossibilidade da realização da videonasofibroscopia em diversos momentos durante a coleta de dados. Isso ocorreu devido a alterações nos procedimentos internos do Hospital IPO, mais especificamente, procedimentos de desinfecção das óticas utilizadas para realização dos exames, durante parte do período de pandemia de SARSCOV-2.

A **Tabela 8** apresenta os dados descritivos das avaliações, de acordo com os grupos do estudo e os valores de significância estatística dos testes estatísticos. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos grupos no momento pré-operatório, mas o cálculo estatístico não foi possível nos outros seguimentos de avaliação.

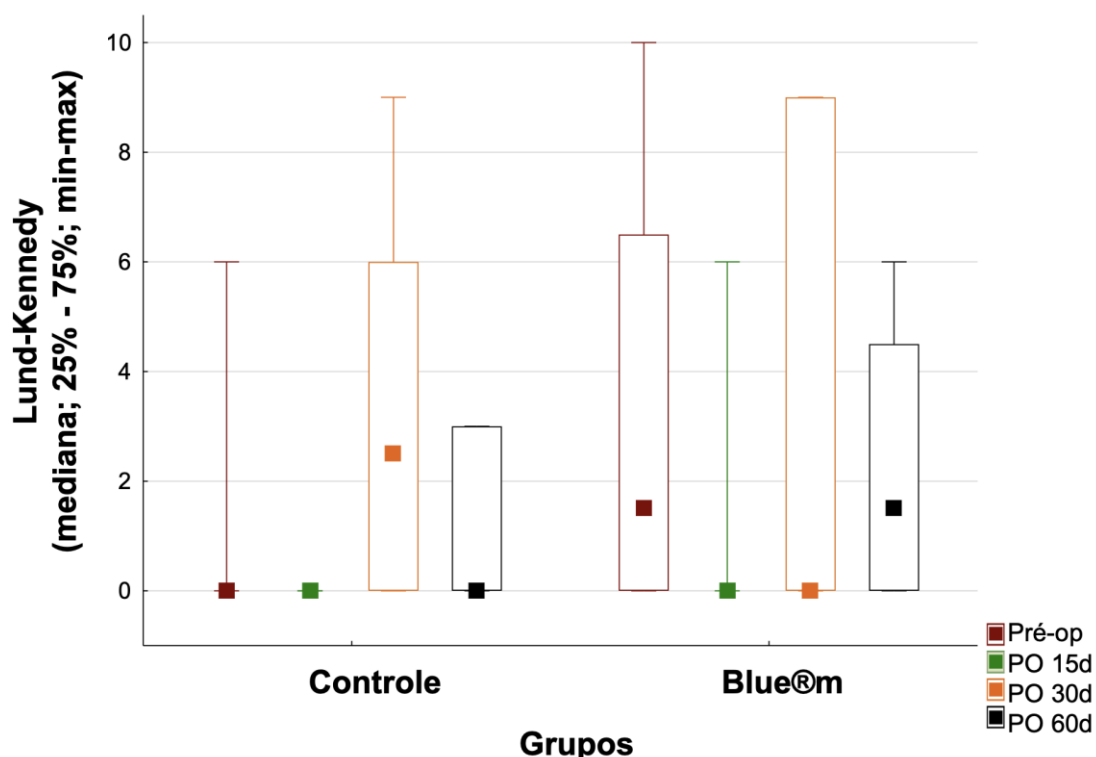
**Tabela 8 - Avaliação endoscópica pela escala de Lund-Kennedy**

Avaliação	Grupo	n	Lund-Kennedy
-----------	-------	---	--------------

			Média ± desvio padrão	Mediana (min; max)
Pré	Controle	5	1,2 ± 2,7	0 (0; 6)
	Blue®m	4	3,3 ± 4,7	1,5 (0; 10)
PO 15d	Controle	7	0 ± 0	0 (0; 0)
	Blue®m	7	0,9 ± 2,3	0 (0; 6)
PO 30d	Controle	6	3,3 ± 3,6	2,5 (0; 9)
	Blue®m	3	3,0 ± 5,2	0 (0; 9)
PO 60d	Controle	3	1,0 ± 1,7	0 (0; 3)
	Blue®m	4	2,3 ± 2,9	1,5 (0; 6)

\*Teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*, estatisticamente significativo,  $p < 0,05$   
 Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Na **Figura 4**, o gráfico (box-plot) apresenta a mediana, 1º quartil e 3º quartil (25%-75%) e os valores mínimos e máximos da avaliação endoscópica pela escala de Lund-Kennedy para os dois grupos nos quatro seguimentos de avaliação. Este gráfico, no entanto, apresenta distorções que inviabilizam sua leitura em decorrência do baixo número de observações.



**Figura 4 - Distribuição dos resultados da avaliação endoscopia pela escala de Lund-Kennedy para grau de desconforto com os sintomas nasais para cada um dos grupos (Controle e Blue®m)**

Com base nesses resultados, podemos levantar a hipótese de que o efeito antibacteriano da solução Blue®m tenha reduzido o desenvolvimento de bactérias patogênicas durante seu uso, nas primeiras duas semanas pós-operatórias, reduzindo sintomas durante aquele período. Estudos prévios também avaliaram a eficácia de irrigação nasal com diversas soluções (GIOTAKIS; KAROW; SCHEITHAUER; WEBER *et al.*, 2016; HASHEMIAN; BAGHBANIAN; MAJD; ROUINI *et al.*, 2015; WU; CHENG; CHANG; LO *et al.*, 2022). Um ensaio controlado aleatorizado comparou o uso de irrigação com solução salina fisiológica com a não irrigação pós cirurgia endonasal. O estudo apresentou resultados superiores nos sintomas nasais com o uso da solução salina fisiológica (GIOTAKIS; KAROW; SCHEITHAUER; WEBER *et al.*, 2016). Esse achado corrobora com o nosso estudo, em que ambas as soluções apresentaram melhoras aos sintomas nasais.

Outros estudos avaliaram soluções como o uso do *spray* nasal de mel de tomilho e a irrigação nasal com solução de povidona-iodo comparado com grupo controle (HASHEMIAN; BAGHBANIAN; MAJD; ROUINI *et al.*, 2015; WU; CHENG; CHANG; LO *et al.*, 2022). O ensaio controlado aleatorizado, que avaliou o *spray* nasal de mel de tomilho, realizou a comparação com *spray* de água destilada após cirurgia nasossinusal endoscópica. Os grupos apresentaram resultados similares para os desfechos clínicos, exceto para a avaliação endoscópica, na qual o grupo tratamento foi melhor (HASHEMIAN; BAGHBANIAN; MAJD; ROUINI *et al.*, 2015). Os resultados corroboram com os nossos achados; no entanto, não foi possível em nosso estudo realizar a comparação para avaliação endoscópica. Em relação ao ensaio controlado aleatorizado que avaliou a solução de povidona-iodo em comparação com solução salina fisiológica também após cirurgias endoscópicas nasossinusais (WU; CHENG; CHANG; LO *et al.*, 2022), o estudo não encontrou diferença entre os grupos tanto para desfechos clínicos quanto na avaliação

endoscópica, corroborando também com os nossos achados (WU; CHENG; CHANG; LO *et al.*, 2022).

Este estudo piloto prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado apresenta pontos fortes, mas também algumas limitações. Em relação aos pontos fortes, este foi o primeiro estudo a avaliar a solução Blue®m no pós-operatório de cirurgias endoscópicas nasossinusais. Além disso, este estudo permitiu o cegamento tanto do cirurgião quanto dos participantes. Em relação às limitações, o tamanho de amostra pequeno, as diferenças em relação às características e procedimentos cirúrgicos dos pacientes (ex.: maior número de paciente com rinosinusite com pólipos no grupo 1) e a perda de dados de pacientes no seguimento de 60 dias podem ter influenciado nos achados. Portanto, o tamanho amostral neste estudo pode ter levado a falsos negativos – em relação aos resultados não estatisticamente significantes entre as comparações (IOANNIDIS, 2005). Sendo assim, vale lembrar que diferenças estatisticamente significantes podem existir, apesar de o presente estudo não ter sido capaz de capturar.

No geral, os dados mostraram que os grupos se mantiveram semelhantes em todos os seguimentos de avaliação, sem que fosse, portanto, possível indicar qual seria a melhor solução para a irrigação nasal. No entanto, um ponto de interesse que deve ser elucidado com estudos futuros, foi o fato de que o grupo 1 melhorou mais rapidamente, embora o grupo 2 tenha mantido a significância estatística na redução de sintomas por um período mais longo.

Este estudo pode ainda possivelmente servir de base para estudos futuros para cálculos amostrais com base nos dados de dispersão e perda de acompanhamento.

## 7 CONCLUSÃO

Concluiu-se que, até o momento, não é possível apontar qual a melhor opção de irrigação nasal na cicatrização da mucosa durante pós-operatório de cirurgia endoscópica nasossinusal, quando comparadas a solução salina fisiológica e a solução Blue®m. No entanto, ambos os grupos apresentaram melhoras no acompanhamento, com redução dos sintomas mais rápida no grupo Blue®m e estabilizada nos últimos acompanhamentos, e no grupo controle a queda dos sintomas ocorreu nos últimos dois acompanhamentos de forma acentuada. O tamanho amostral deste estudo pode levar a falsos negativos, e, portanto, pode haver diferenças estatisticamente significantes que o presente estudo não foi capaz de capturar. Assim, esse estudo piloto pode servir de base para estudos futuros mais robustos. Além disso, o estudo evidenciou a tolerabilidade do uso da solução Blue®m na forma de aplicação nasal, pois não foi registrado nenhum caso de efeito colateral moderado, intenso ou intolerável.

Como perspectiva futura aponta-se a necessidade de novos estudos, com amostras mais robustas e avaliações complementares que ajudem a elucidar o efeito que se pode obter com o uso do Blue®m no tratamento dos pacientes submetidos à cirurgia endoscópica endonasal. Entre os pontos de avaliações complementares, destacam-se algumas opções que podem ser relevantes, como avaliação citológica, com biópsias seriadas para quantificar as células inflamatórias, comparar estudos tomográficos pré e pós cirúrgicos, além da estratificação dos grupos por gravidade da doença, coleta de cultura e avaliação do *clearance* mucociliar antes e após as cirurgias.

## 8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

CUNHA, E. J.; AUERSVALD, C. M.; DELIBERADOR, T. M.; GONZAGA, C. C. *et al.* Effects of active oxygen toothpaste in supragingival biofilm reduction: A randomized controlled clinical trial. **International Journal of Dentistry**, 2019, 2019.

DE MENDONÇA PILAN, R. R.; DE MELO PADUA, F. G.; BEZERRA, T. F. P.; MORI, R. L. *et al.* Prevalence of chronic rhinosinusitis in São Paulo. **Rhinology**, 50, n. 2, 2012.

DE OLIVEIRA STROPARO, J. L.; WEISS, S. G.; STORRER, C. L. M.; DELIBERADOR, T. M. Application of an active oxygen (blue®m) with free connective graft technique for root coverage – a case report. **Research, Society and Development**, 10, n. 5, p. e57510515468-e57510515468, 2021.

DELIBERADOR, T. M.; WEISS, S. G.; RYCHUV, F.; CORDEIRO, G. *et al.* Comparative Analysis in Vitro of the Application of blue®m Oral Gel versus Chlorhexidine on Porphyromonas gingivalis: A Pilot Study. **Advances in Microbiology**, 10, n. 04, 2020.

DOULAPTSI, M.; PROKOPAKIS, E.; SEYS, S.; PUGIN, B. *et al.* Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. **Clin Transl Allergy**, 8, p. 32, 2018.

EISENBUD, D. E. Oxygen in Wound Healing. **Clinics in Plastic Surgery**, 39, n. 3, p. 293-310, 2012.

FOKKENS, W. J.; LUND, V. J.; HOPKINS, C.; HELLINGS, P. W. *et al.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. **Rhinology**, 58, 2020.

FOKKENS, W. J.; LUND, V. J.; MULLOL, J.; BACHERT, C. *et al.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. **Rhinology. Supplement**, n. 23, 2012.

GIOTAKIS, A. I.; KAROW, E. M.; SCHEITHAUER, M. O.; WEBER, R. *et al.* Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. **Rhinology journal**, 54, n. 4, 2016.

GORDILLO, G. M.; ROY, S.; KHANNA, S.; SCHLANGER, R. *et al.* Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 35, n. 8, 2008.

GOTTRUP, F. Oxygen in Wound Healing and Infection. 28 2004.

HASHEMIAN, F.; BAGHBANIAN, N.; MAJD, Z.; ROUINI, M.-R. *et al.* The effect of thyme honey nasal spray on chronic rhinosinusitis: a double-blind randomized controlled clinical trial. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, 272, n. 6, p. 1429-1435, 2015.

HEYBOER, M.; SHARMA, D.; SANTIAGO, W.; MCCULLOCH, N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. **Advances in Wound Care**, 6, n. 6, p. 210-224, 2017.

- HOMER, J. J.; DOWLEY, A. C.; CONDON, L.; EL-JASSAR, P. *et al.* The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. **Clinical Otolaryngology and Allied Sciences**, 25, n. 6, p. 558-560, 2000.
- HOPF, H. W.; HUNT, T. K.; WEST, J. M.; BLOMQUIST, P. *et al.* Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. **Archives of Surgery**, 132, n. 9, 1997.
- HOPKINS, C.; GILLETT, S.; SLACK, R.; LUND, V. J. *et al.* Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. **Clinical Otolaryngology**, 34, n. 5, 2009.
- IOANNIDIS, J. P. Why most published research findings are false. **PLoS Med**, 2, n. 8, p. e124, Aug 2005.
- JONSSON, K.; HUNT, T. K.; MATHES, S. J. Oxygen as an isolated variable influences resistance to infection. **Annals of Surgery**, 208, n. 6, 1988.
- KEOJAMPA, B. K.; NGUYEN, M. H.; RYAN, M. W. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, 131, n. 5, 2004.
- KOSUGI, E. M.; CHEN, V. G.; FONSECA, V. M.; CURSINO, M. M. *et al.* Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. **Braz J Otorhinolaryngol**, 77, n. 5, p. 663-669, Sep-Oct 2011.
- KOSUGI, E. M.; MOUSSALEM, G. F.; SIMÕES, J. C.; DE PAULA E.SILVA FELICI DE SOUZA, R. *et al.* Topical therapy with high-volume budesonide nasal irrigations in difficult-to-treat chronic rhinosinusitis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 82, n. 2, 2016.
- LIU, L.; PAN, M.; LI, Y.; TAN, G. *et al.* Efficacy of nasal irrigation with hypertonic saline on chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. 86 2020.
- LOW, T. H.; WOODS, C. M.; ULLAH, S.; CARNEY, A. S. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. **American Journal of Rhinology and Allergy**, 28, n. 3, 2014.
- LUND, V. J. Therapeutic targets in rhinosinusitis: Infection or inflammation? 10 2008.
- MARIOTTI, A. J.; RUMPF, D. A. H. Chlorhexidine-Induced Changes to Human Gingival Fibroblast Collagen and Non-Collagen Protein Production.pdf 1999 jop.1999.70.12.1443. 1999.
- MATTEI, B. M.; IMANISHI, S. A. W.; DE OLIVEIRA RAMOS, G.; DE CAMPOS, P. S. *et al.* Mouthwash with Active Oxygen (blue®m) Induces Keratinocytes Proliferation. **Open Journal of Stomatology**, 10, n. 06, 2020.

MATTEI, B. M.; IMANISHI, S. A. W.; DE OLIVEIRA RAMOS, G.; DE CAMPOS, P. S. *et al.* Mouthwash with Active Oxygen (blue@m) Reduces Postoperative Inflammation and Pain. **Case Reports in Dentistry**, 2021, p. 1-6, 2021.

NIVEDA, R.; KAARTHIKEYAN, G. Effect of Oxygen Releasing Oral Gel Compared to Chlorhexidine Gel in the Treatment of Periodontitis. **Journal of Pharmaceutical Research International**, p. 75-82, 2020.

ORTEGA, M. A.; FRAILE-MARTINEZ, O.; GARCÍA-MONTERO, C.; CALLEJÓN-PELÁEZ, E. *et al.* A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: Applications, mechanisms and translational opportunities. : MDPI. 57 2021.

OTTAVIANO, G.; BLANDAMURA, S.; FASANARO, E.; FAVARETTO, N. *et al.* Silver sucrose octasulfate nasal applications and wound healing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **American Journal of Otolaryngology**, 36, n. 5, p. 625-631, 2015.

OTTAVIANO, G.; MARIONI, G.; STAFFIERI, C.; GIACOMELLI, L. *et al.* Effects of sulfurous, salty, bromic, iodine thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic rhinosinusitis: A prospective, randomized, double-blind, clinical, and cytological study. **American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery**, 32, n. 3, 2011.

PSALTIS, A. J.; LI, G.; VAEZEAFSHAR, R.; CHO, K. S. *et al.* Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. **Laryngoscope**, 124, n. 10, p. 2216-2223, Oct 2014.

RUDMIK, L.; SOLER, Z. M.; ORLANDI, R. R.; STEWART, M. G. *et al.* Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: An evidence-based review with recommendations. **International Forum of Allergy and Rhinology**, 1, n. 6, p. 417-430, 2011.

SCHREML, S.; SZEIMIES, R. M.; PRANTL, L.; KARRER, S. *et al.* Oxygen in acute and chronic wound healing. 163 2010.

SHONE, G. R.; YARDLEY, M. P.; KNIGHT, L. C. Mucociliary function in the early weeks after nasal surgery. **Rhinology**, 28, n. 4, p. 265-268, 1990.

STROPARO, J. L. D. O.; WEISS, S. G.; STORRER, C. L. M.; DELIBERADOR, T. M. Application of an active oxygen (blue@m) with free connective graft technique for root coverage – a case report. **Research, Society and Development**, 10, n. 5, p. e57510515468, 05/17 2021.

TRINDADE, S. H. K.; MELLO, J. F. D.; MION, O. D. G.; LORENZI-FILHO, G. *et al.* Methods for studying mucociliary transport. : Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. 73: 704-712 p. 2007.

ÜNAL, M.; GÖRÜR, K.; ÖZCAN, C. Ringer-Lactate solution versus isotonic saline solution on mucociliary function after nasal septal surgery. **The Journal of Laryngology & Otology**, 115, n. 10, 2001.

WATELET, J. B.; DEMETTER, P.; CLAEYS, C.; CAUWENBERGE, P. V. *et al.* Wound healing after paranasal sinus surgery: Neutrophilic inflammation influences the outcome. **Histopathology**, 48, n. 2, 2006.

WU, P. H.; CHENG, P. C.; CHANG, C. M.; LO, W. C. *et al.* Efficacy of Povidone-Iodine Nasal Irrigation Solution After Sinonasal Surgery: A Randomized Controlled Study. **Laryngoscope**, 132, n. 6, p. 1148-1152, 2022.