

Chlorhexidine to treat oral mucositis in patients with acute leukemia: systematic review*

Uso da clorexidina no tratamento da mucosite oral em pacientes com leucemia aguda: revisão sistemática

Rômulo Augusto de Paiva Macedo¹, Everton Freitas de Moraes², Afonso Nóbrega Dantas¹, Maria de Lourdes Silva de Arruda Moraes³

*Recebido da Universidade Potiguar, Natal, RN, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20150044

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Leukemias impair hematopoietic stem-cells shunting and promote a proliferation of malignant cells without functional competence. Studies point that oral manifestations such as pain, hyperplasia and gum bleeding may be one of the first signs in leukemia patients. In light of the above, this study aimed at carrying out a systematic analysis of articles published in the last 15 years, with regard to chlorhexidine to treat and prevent mucositis in acute leukemia children under chemotherapy.

CONTENTS: A systematic search of articles published between January 2000 and January 2015 was carried out in Pubmed/Medline, Science Direct and LILACS databases. After systematic search, 6 articles have fulfilled all methodological inclusion criteria. Chlorhexidine is an important means of preventing and treating oral mucositis and studies refer that 0.12% chlorhexidine gluconate effectiveness is probably related to its bactericide action. Adequate oral hygiene is important to prevent mucositis and other therapeutic modalities have shown to be effective to treat and prevent oral mucositis.

CONCLUSION: Chlorhexidine gluconate does not totally eliminate oral mucosa injuries, but is able to decrease their frequency and intensity without significant noxious effects. However, other drugs compared to chlorhexidine in this study may present better results.

Keywords: Chemotherapy, Hematology, Oncology, Oral manifestations, Mucositis.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As leucemias comprometem a derivação das células-tronco hematopoiéticas e promovem uma proliferação de células malignas sem competência funcional. Estudos apontam que manifestações orais como dor, hiperplasia e sangramento gengival podem ser um dos primeiros sinais em pacientes com leucemia. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise sistemática de artigos publicados nos últimos 15 anos, no que diz respeito ao uso da clorexidina no tratamento e prevenção da mucosite em crianças com leucemia aguda em quimioterapia.

CONTEÚDO: Uma busca sistemática de artigos publicados entre janeiro de 2000 e janeiro de 2015 foi feita nas bases de dados Pubmed/Medline, *Science Direct* e LILACS. Após pesquisa sistemática 6 artigos preencheram todos os critérios de inclusão metodológica. A clorexidina é um importante meio de prevenção e tratamento da mucosite oral e estudos referem que a efetividade do gluconato de clorexidina a 0,12% está provavelmente relacionada à sua ação bactericida. A correta higienização oral tem importante papel na prevenção da mucosite e outras formas terapêuticas demonstram ser eficazes no tratamento e prevenção da mucosite oral.

CONCLUSÃO: O gluconato de clorexidina não elimina totalmente as lesões de mucosa oral, mas é capaz de diminuir sua frequência e intensidade sem apresentar efeitos deletérios significativos no paciente. Entretanto, outros fármacos comparados à clorexidina neste estudo podem apresentar melhores resultados.

Descritores: Hematologia, Manifestações bucais, Mucosite, Oncologia, Quimioterapia.

INTRODUÇÃO

As leucemias comprometem a derivação das células-tronco hematopoiéticas e promovem uma proliferação de células malignas sem competência funcional. Existem grupos diferentes de linfócitos e, portanto, tipos diferentes de leucemia, que são classificados de acordo com a célula envolvida, a duração e o caráter da doença¹⁻⁴. Sua etiologia ainda é considerada incerta, podendo estar relacionada a fatores como exposição à radiação e genética³.

A leucemia linfóide aguda (LLA) acomete cerca de 80% de todas as leucemias que atingem crianças e adultos jovens e a leucemia mielóide aguda (LMA) cerca de 15% do total de casos^{5,6}. Na infância, a

1. Universidade Potiguar, Faculdade de Odontologia, Natal, RN, Brasil.
2. Universidade Potiguar, Faculdade de Odontologia, Bolsista de Iniciação a Pesquisa CNPq, Natal, RN, Brasil.
3. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Universidade Potiguar, Natal, RN, Brasil.

Apresentado em 01 de maio de 2015.

Aceito para publicação em 06 de julho de 2015.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Everton Freitas de Moraes
Avenida Senador Salgado Filho, 1610 – Lagoa Nova
59056-000 Natal, RN, Brasil.
E-mail: evertonfreitas2@hotmail.com

faixa etária mais acometida é aos quatro anos de idade, sendo cerca de duas vezes mais comum em pacientes caucasianos do que os não caucasianos^{7,8}. Estudos apontam que manifestações orais como dor, hiperplasia e sangramento gengival podem ser um dos primeiros sinais em pacientes com leucemia^{4,9}.

O tratamento de escolha para essa neoplasia é a quimioterapia, que pode ser utilizada em conjunto com outras terapias¹⁰⁻¹². Nas últimas quatro décadas, houve importante progresso no tratamento da leucemia e cerca de 80% das crianças e adolescentes com diagnóstico precoce podem alcançar a cura⁸. Entretanto, diversos estudos apontam o tratamento antineoplásico como causador de mucosites orais^{1,2,4}.

A mucosite oral caracteriza-se por eritema, seguindo-se ulcerações muito dolorosas na mucosa bucal que interferem no estado nutricional e na qualidade de vida (QV) dos pacientes, podendo limitar ou interromper a terapia oncológica em casos considerados graves². Muitos estudos apontam o uso do gluconato de clorexidina, devido à sua atividade antibacteriana, antifúngica e ligação às superfícies teciduais na prevenção e tratamento das manifestações orais desses pacientes, especialmente da mucosite^{2,13}. Entretanto, ressaltam que podem ocorrer sequelas nos pacientes ao utilizar a clorexidina por longo período, como ardência, disgeusia e pigmentação dental¹³.

O conhecimento das lesões orais causadas pelas leucemias agudas (LA) e pelos tratamentos antineoplásicos é dever do cirurgião-dentista, assim como a utilização de tratamentos profiláticos e terapêuticos buscando propiciar ao paciente saúde bucal e auxiliar na devolução do bem-estar físico.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise sistemática de artigos publicados nos últimos 15 anos, no que diz respeito ao uso da clorexidina no tratamento e prevenção da mucosite em crianças com LA em quimioterapia.

CONTEÚDO

Uma busca sistemática de artigos publicados entre janeiro de 2000 e janeiro de 2015 foi feita nas bases de dados Pubmed/Medline, *Science Direct* e LILACS. Foram pesquisados estudos que avaliaram o uso da clorexidina na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes com LA.

Nas buscas foram utilizados os seguintes termos: Leucemia Aguda, Mucosite Oral, Clorexidina, Tratamento, Prevenção, Mucosa Oral, assim como seus sinônimos e correspondentes na língua inglesa e espanhola, em combinações variadas. Foram utilizados nas bases de dados possíveis os operadores booleanos AND, OR, NOT. As estratégias de busca estão apresentadas na tabela 1.

Após a obtenção dos resumos, três avaliadores independentes sele-

cionaram os trabalhos pertinentes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Foram considerados critérios de inclusão estudos originais em língua inglesa, portuguesa ou espanhola cujo objetivo foi avaliar o uso da clorexidina na prevenção e tratamento da mucosite intraoral em pacientes com LA; artigos publicados a partir de janeiro de 2000. Entre os critérios de exclusão encontram-se casos clínicos, trabalhos de revisão, população fora dos padrões da pesquisa, artigos publicados anteriormente ao ano 2000 ou em idiomas diferentes dos selecionados para compor este estudo.

Uma primeira etapa de seleção foi feita a partir da avaliação dos títulos e resumos. Posteriormente, todos os estudos cujos títulos ou resumos foram julgados relacionados ao tema foram obtidos na íntegra e analisados por completo. A final os artigos analisados e selecionados pelos avaliadores após reunião de consenso foram incluídos nesta revisão.

Após pesquisa inicial, 15 estudos demonstraram potencial para a inclusão neste estudo, entretanto, após análise metódica e completa dos artigos, apenas 6 preencheram todos os critérios metodológicos de inclusão¹³⁻¹⁸. Entre os estudos selecionados 5 foram realizados em países em desenvolvimento^{13-15,17,18} e um em país desenvolvido¹⁶. O método e os resultados dos artigos avaliados estão disponíveis nas tabelas 2 e 3.

A amostra dos participantes entre os estudos selecionados variou entre 14 e 48 pacientes, totalizando 160 participantes. Quatro estudos foram realizados prioritariamente em crianças entre 2 e 15 anos. Os estudos^{16,17} tinham como maioria, participantes acima de 15 anos. A prevenção e tratamento da mucosite oral por meio do gluconato de clorexidina foram avaliados por 5 dos estudos selecionados. Outro estudo avaliou o uso do gluconato de clorexidina em crianças com LLA que já apresentavam mucosite oral¹⁸.

Para avaliação dos pacientes, nos trabalhos selecionados, foi utilizado exame intraoral. Estudos^{14,16} utilizaram exames microbiológicos. Pereira Pinto et al.¹³ utilizaram ainda o exame citológico. Objetivando avaliar o grau de dor do paciente, autores^{16,18} utilizaram questionários entre os membros do estudo.

A concentração do gluconato de clorexidina utilizada foi de 0,12%, exceto no estudo de Mehdipour et al.¹⁷ cuja concentração apresentada foi de 0,2%. Três estudos apresentavam grupo controle, sem tratamento^{13,15,17}. Na avaliação de Choi e Kim¹⁶ a clorexidina foi comparada ao bicarbonato de sódio no tratamento da mucosite oral, onde o bicarbonato de sódio apresentou melhores resultados.

Já no estudo de Mehdipour et al.¹⁷ o sulfato de zinco foi comparado à clorexidina, apresentando melhores resultados nas primeiras avaliações do estudo, mas não houve diferença estatística significativa na última análise do experimento que durou 1 mês. Setiawan, Reniarti e Owen¹⁸ que analisaram a eficácia da clorexidina e do

Tabela 1. Estratégias de busca e número de artigos encontrados nas bases de dados

Estratégias	A	B	C
Clorexidina / mucosite oral	12	747	198
Clorexidina / mucosite oral / tratamento / leucemia aguda	0	727	184
Clorexidina / mucosite oral / (tratamento OU prevenção) / leucemia aguda	0	733	185
Clorexidina / mucosite oral / (tratamento OU prevenção) / mucosa / leucemia aguda	0	531	37
Clorexidina / mucosite oral / (tratamento E prevenção) / mucosa oral / leucemia aguda	0	401	37

A = LILACS; B = *Science Direct*; C = Pubmed/Medline.

Tabela 2. Métodos e objetivos dos estudos selecionados na pesquisa

Estudos	Objetivos	Tipos de leucemia	n / idade	Protocolo utilizado	Avaliação da saúde oral	Variáveis analisadas
Soares et al. ¹⁴	Avaliar as alterações da mucosa oral e alterações qualitativas da microbiota em crianças portadoras de LLA em tratamento quimioterápico, assim como o uso da clorexidina a 0,12% em tais pacientes.	LLA	17/2 a 12 anos.	Foi realizado bochechos de clorexidina durante 1 minuto, duas vezes ao dia (30 minutos após o almoço e após a última refeição) durante 10 dias.	Exame clínico da mucosa oral para a detecção de lesões orais e exame microbiológico.	Presença da mucosite; Efeitos da clorexidina a 0,12% na microbiota oral.
Costa et al. ¹⁵	Verificar a eficácia de um protocolo oral preventivo utilizando bochechos de clorexidina a 0,12% em crianças com LLA, submetidas ao tratamento antineoplásico.	LLA	14/2 a 10 anos. (7 Grupo teste/7 grupo controle).	No grupo experimental foram utilizados cuidados de higienização oral supervisionada e bochechos de clorexidina 2 vezes ao dia. No grupo controle foram realizados cuidados de higienização supervisionada e bochechos com enxaguatório placebo 2 vezes ao dia. O experimento iniciava-se 1 dia antes e permanecia até 10 dias após a fase de indução da quimioterapia.	Exame clínico da mucosa oral.	Avaliar o efeito da clorexidina no tratamento de manifestações orais; Realizar comparação entre o grupo teste e o controle.
Choi e Kim ¹⁶	Comparar a eficácia do bochecho de bicarbonato de sódio com a clorexidina na prevenção de manifestações orais em pacientes com LLA na fase de indução quimioterápica.	LLA e LMA	48/ Média de 38 anos. (Grupo clorexidina=24 pacientes; Grupo bicarbonato de sódio= 24 pacientes).	Os participantes de ambos os grupos foram orientados a realizar os bochechos 4 vezes ao dia, sendo iniciados 1 dia antes do início da quimioterapia até o final da primeira fase do tratamento oncológico.	Questionário, exame clínico da mucosa oral e exame microbiológico.	Presença de lesões orais; Efeito na mucosa oral dos bochechos.
Mehdipour et al. ¹⁷	Avaliar a eficácia do antisséptico bucal zinco sobre lesões de mucosite oral induzida por quimioterapia comparando-o com o bochecho da clorexidina.	LMA	30 (15 Teste/15 controle) / Idade superior a 15 anos.	Foram avaliados pacientes na fase de indução e manutenção. Os pacientes dos grupos da clorexidina e do sulfato de zinco foram orientados a utilizar os bochechos 2 vezes ao dia durante 14 dias. Os pacientes foram avaliados durante 8 semanas.	Exame clínico da mucosa oral.	Realizar comparação entre os pacientes que receberam sulfato de zinco a 0,2% com os pacientes que receberam o gluconato de clorexidina a 0,2% na prevenção da mucosite oral.
Pereira Pinto et al. ¹³	Avaliar os aspectos clínicos da mucosa bucal de crianças com LLA e determinar o efeito de clorexidina a 0,12% na prevenção de complicações orais nesses pacientes.	LLA	33 Grupo I (23 crianças): solução oral de clorexidina a 0,12%, 2X/ dia, grupo II (10 crianças): Não recebeu essa solução./2 a 15 anos	No grupo experimental foram realizados bochechos de clorexidina durante 1 minuto, duas vezes ao dia (30 minutos após o almoço e após a última refeição) durante 10 dias. No grupo controle não foi realizado tratamento.	Exame clínico da cavidade oral / palpação digital da mucosa oral, e esfregaços citológicos (obtidos a partir da mucosa bucal no início da quimioterapia intensificação).	Presença de mucosite; Efeitos da clorexidina a 0,12%; Comparar os resultados entre os grupos do estudo.
Setiawan, Reniarti e Oewen ¹⁸	Comparar a eficácia de gluconato de clorexidina com bochechos de povidona-iodo sobre mucosite oral em crianças que receberam quimioterapia para LLA.	LLA	18/ 2 a 10 anos	Foram avaliadas crianças que desenvolveram mucosite na fase de indução da quimioterapia. O grupo A recebeu clorexidina a 0,12%, grupo B: Povidona-iodo; grupo C: Solução saliva. Foram realizados bochechos 2 vezes ao dia (manhã e noite), sendo realizado esse protocolo todos os dias até a remissão da lesão ou no período máximo de duas semanas.	Exame clínico da mucosa oral.	Avaliar os efeitos do gluconato de clorexidina e do povidona-iodo na mucosa oral, comparar ambos com o grupo controle.

LLA = leucemia linfóide aguda; LMA = leucemia mieloide aguda.

Tabela 3. Resultados obtidos pelos estudos selecionados na pesquisa

Estudos	Manifestações orais mais frequentes	Locais mais frequentes das manifestações	Resultados obtidos
Soares et al. ¹⁴	A mucosite foi a manifestação oral mais frequente, afetando 5 crianças.	Não mencionada no estudo.	O uso profilático de gluconato de clorexidina a 0,12% reduz a frequência de mucosite e de patógenos orais em crianças com LLA sob quimioterapia.
Costa et al. ¹⁵	Uma criança (14,3%) do grupo experimental e 5 do grupo controle (71,4%) desenvolveram mucosite oral.	Maior frequência em lábio e mucosa jugal.	Observou-se diminuição significativa na incidência de mucosite e ulceração oral nas crianças que fizeram bochecho profilático com clorexidina.
Choi e Kim ¹⁶	6 (25%) pacientes do grupo que utilizou bicarbonato de sódio desenvolveram mucosite <i>versus</i> 15 (62,5%) do grupo que utilizou clorexidina.	Não foi mencionado no estudo.	O bicarbonato de sódio mostrou ser mais eficaz comparado à clorexidina no combate a mucosite oral.
Mehdipour et al. ¹⁷	A frequência de mucosite variou de acordo com os exames realizados. 1º exame (0 – sulfato de zinco / 2 clorexidina); 2º exame (3 sulfato de zinco / 8 clorexidina); 3º exame (5 sulfato de zinco / 10 clorexidina); 4º exame (3 sulfato de zinco / 6 clorexidina).	Não foi mencionado no estudo.	O sulfato de zinco demonstrou melhor resultado no controle da mucosite oral comparado com a clorexidina nas semanas iniciais, não havendo diferença estatística significativa no último exame do estudo.
Pereira Pinto et al. ¹³	A mucosite foi observada em seis crianças do grupo I e oito do grupo II, e foi caracterizada pela presença de edema, eritema e úlceras.	Não foi mencionado no estudo.	A clorexidina demonstrou ser um agente de efeitos benéficos na diminuição das manifestações orais em crianças.
Setiawan, Reniarti e Oewen ¹⁸	Todas as crianças apresentavam mucosite oral no início do estudo.	Não foi mencionado no estudo.	O estudo mostrou que a mucosite e a dor relacionada, apresentavam remissão em 5 a 7 dias para o grupo da solução de clorexidina, 8 a 14 dias para povidona-iodo, e de 13 a 14 dias para o grupo controle.

LLA = leucemia linfóide aguda.

Tabela 4. Quimioterápicos utilizados e fases da quimioterapia

Estudos	Quimioterápicos utilizados
Soares et al. ¹⁴	Não mencionou as combinações utilizadas no tratamento quimioterápico.
Costa et al. ¹⁵	A terapia consistiu de 6-mercaptopurina (uma dose oral de 50mg/m ² /dia durante seis semanas), metotrexato (uma dose por via venosa de 2mg/m ² em infusão contínua durante 24h nos dias 1, 15, 30 e 45 do tratamento respectivamente), leucovorina (uma dose oral de 15mg/m ² , quatro vezes por dia, nos dias 2, 3, 16, 17, 31, 32, 46 e 47) e MADIT por via subaracnoidea (uma combinação metotrexato de 12 mg+citosina-arabinosideo 70mg de dexametasona + 2mg/m ²) nos dias 1, 15, 30 e 45.
Choi e Kim ¹⁶	Sob quimioterapia de indução com Idarrubicina e enocitabina ou ALL ciclofosfamida, vincristina e daunorubicina.
Mehdipour et al. ¹⁷	Citarabina na fase de indução e novantrone na fase de consolidação.
Pereira Pinto et al. ¹³	Foi utilizado o protocolo para o tratamento da leucemia aguda proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica ¹⁶ . O metotrexato foi um dos fármacos utilizados nessa terapia. O gluconato de clorexidina a 0,12% foi administrado por 10 dias consecutivos, após cada infusão de metotrexato durante a quimioterapia de intensificação.
Setiawan, Reniarti e Oewen ¹⁸	Metotrexato (uma dose por via subaracnoidea nos dias 1, 14 e 42), Dexametasona (uma dose oral de 6mg/m ² /dia durante 5 semanas), vincristina (uma dose por via venosa de 1,5mg/m ² em infusão em 5 minutos nos dias 7, 14, 21, 28, 35), e L-asparaginase (uma dose por via venosa de 6000ug/m ² em semanas 4 e 5).

MADIT = metotrexato, citarabina e dexametasona.

povidona-iodo no tratamento da mucosite, observaram que o grupo da clorexidina apresentou uma remissão da lesão em menos tempo comparado ao segundo grupo.

No que se refere à localização da mucosa oral mais acometida pela mucosite, apenas o estudo de Costa et al.¹⁵ relatou essa frequência, sendo a mucosa jugal e lábio os locais relatados pelos autores. Os fármacos quimioterápicos utilizados durante o período de acompanhamento dos pacientes em cada estudo podem ser visualizados na tabela 4. Somente o estudo de Soares et al.¹⁴ não relatou o esquema quimioterápico utilizado como tratamento antineoplásico. Os estudos selecionados são unânimes em afirmar que a fase de maior acometimento da mucosite oral é a de indução e que a correta higienização oral é essencial na prevenção de lesões orais.

DISCUSSÃO

O principal tratamento de escolha para as leucemias agudas é a quimioterapia, com protocolos que duram mais de um ano^{19,20}. Esse tratamento é dividido em fases, que são de indução, consolidação e manutenção. A fase de manutenção é o período mais extenso do tratamento e em que as crianças já têm maior estabilidade clínica^{19,21}. A fase de indução é considerada na literatura como a fase de maior acometimento da mucosite oral.

Três dos estudos selecionados nesta revisão, fizeram uso do metotrexato na fase de indução do tratamento^{13,15,18}. A mucosite se desenvolveu com maior frequência entre o 2º e 4º dia após início do tratamento utilizando o metotrexato por via venosa com tempos

médios de remissão de 16 dias, sendo a gravidade das lesões orais e a sua duração na criança que recebeu bochechos de clorexidina menor em comparação com o grupo controle¹⁵. Resultados semelhantes são encontrados em outros estudos^{13,22,23}. De acordo com Setiawan, Reniarti e Owen¹⁸ a mucosite ocorre normalmente entre o 7º e 10º dia após o início do tratamento, especialmente em casos em que é utilizado o metotrexato. Os estudos referem que a efetividade do digluconato de clorexidina a 0,12% está provavelmente relacionada à sua ação bactericida.

Na literatura a ocorrência da mucosite está relacionada com a dose dos fármacos quimioterápicos, o tipo e o intervalo de sua administração, e tais fatores podem variar de acordo com o protocolo utilizado. Dessa forma, entende-se que os diferentes protocolos empregados nos estudos selecionados podem influenciar o maior surgimento ou não da mucosite oral, bem como a gravidade do processo, o que dificulta significativamente uma análise mais criteriosa.

Nesta revisão, todos os estudos apontaram redução significativa na presença de mucosite oral, assim como menor gravidade e tempo de acometimento no paciente por essa doença, quando utilizado digluconato de clorexidina, sendo indicado seu uso na prevenção e tratamento. Entretanto, estudos anteriores apontam que apenas com uma correta higienização oral, em pacientes com leucemias se poderia prevenir a mucosite oral^{22,23}. É sabido que a má higienização da cavidade bucal é outro fator que favorece as infecções locais e, além disso, serve de porta de entrada para as infecções sistêmicas, comprometendo o estado geral do paciente e aumentando seu período de internação hospitalar. A realização de uma correta higienização oral associada ao tratamento profilático da mucosite é de importância na prevenção de tal lesão oral. Diante desses estudos entende-se que uma boa higienização oral associada ao uso do digluconato de clorexidina, é capaz de diminuir o acometimento por mucosite nos pacientes infantis em tratamento oncológico com LLA.

Dentre os estudos selecionados, três compararam a clorexidina com outras formas de tratamento. Setiawan, Reniarti e Owen¹⁸ realizaram a comparação do povidona-iodo com a clorexidina, sendo que essa apresentou melhor resultado no tratamento da mucosite oral, apresentando remissão de 5 a 7 dias, *versus* 8 a 14 dias do povidona-iodo. Entretanto, o povidona-iodo apresentou resultado superior ao grupo controle que utilizou solução saliva, corroborando com outros estudos^{24,25}. Para o autor, o melhor resultado da clorexidina pode estar relacionado ao fato de ela ser absorvida pelas superfícies orais e liberada no meio bucal por um período de 24h, estando, portanto por mais tempo em contato com a cavidade oral.

Um estudo que avaliou durante quatro semanas a clorexidina e o sulfato de zinco observou um resultado inicial superior do sulfato de zinco, entretanto, na quarta semana a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. O sulfato de zinco apresenta efeitos positivos na epitelização, é antioxidante e apresenta ação antibacteriana, sendo eficaz na manutenção da integridade da mucosa e agindo terapêuticamente nas fases iniciais da mucosite¹⁷.

Choi e Kim¹⁶ apresentaram melhor resultado do bicarbonato de sódio comparado à clorexidina, entretanto, na análise microbiológica o número de micro-organismo presentes na cavidade oral em pacientes que utilizaram bicarbonato de sódio foi superior ao da clorexidina, sendo um resultado semelhante a outros estudos^{26,27}. De acordo com a literatura, a origem das lesões na mucosa oral está diretamente relacio-

nada ao tratamento antineoplásico do paciente, sendo consequência de dois mecanismos maiores: a toxicidade direta da terapêutica utilizada sobre a mucosa e a mielossupressão gerada pelo tratamento²⁰, podendo seu curso ser influenciado na presença de infecção. As soluções alcalinas, água associada ao bicarbonato de sódio, modificam o pH da cavidade oral, inibindo a acidez da saliva, e assim eliminando um ambiente propício à proliferação bacteriana e fúngica.

No estudo de Soares et al.¹⁴ a análise microbiológica revelou a presença de um número reduzido de micro-organismos potencialmente patogênicos. Pacientes com mucosite oral apresentaram maior frequência de estafilococos coagulase-negativos (80%) quando comparados aos pacientes que exibiram mucosa oral normal (33,3%). Labarca et al.²⁸ apontam que o micro-organismo associado a neutropenia grave pode favorecer o surgimento da mucosite oral.

São poucos os estudos na literatura que têm como objetivo avaliar a relação direta entre um fármaco específico utilizado na quimioterapia e a incidência de mucosite oral. Sabe-se, entretanto, que os fármacos quimioterápicos mais comumente associados ao desenvolvimento da mucosite oral são 5-fluoracil, metotrexato²⁹, cisplatina, bleomicina e doxorubicina³⁰.

Os estudos selecionados nesta revisão, não estabeleceram correlação entre os esquemas quimioterápicos utilizados e a frequência de mucosite oral entre os participantes. O estudo de Mehdipour et al.¹⁷ utilizou citarabina na fase de indução e novantrone na fase de consolidação, fármacos pouco mencionados em relação ao surgimento da mucosite oral, entretanto a sua alta incidência apresentada infere a necessidade da realização de estudos que avaliem mais aprofundadamente tal correlação, assim como as diferenças entre os esquemas quimioterápicos entre as leucemias linfóides e mielóides e o surgimento da mucosite oral.

CONCLUSÃO

O gluconato de clorexidina não elimina totalmente as lesões de mucosa oral, mas é capaz de diminuir sua frequência e intensidade sem apresentar efeitos deletérios significativos no paciente, reduzindo a dor e o desconforto. Entretanto, outros fármacos comparados à clorexidina podem apresentar melhores resultados, sendo importante a realização de novos estudos para melhor elucidação desses efeitos.

REFERÊNCIAS

1. Subramaniam P, Babu KL, Nagarathna J. Oral manifestations in acute lymphoblastic leukemic children under chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent.* 2008;32(4):319-24.
2. Morais EF, Lira JA, Macedo RA, Santos KS, Elias CT, Morais Mde L. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(1):78-85.
3. Hamerschlag N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatr.* 2008;84(4):52-7.
4. Silva LC, Carneiro FM, Cruz RA. Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. *Arq Bras Odontol.* 2008;4(1):40-54.
5. Ziegler DS, Dalla Pozza L, Waters KD, Marshall GM. Advances in childhood leukemia: successful clinical-trials research leads to individualized therapy. *Med J Aust.* 2005;182(2):78-81.
6. Costa SS, Silva AM, Macedo IA. Conhecimento de manifestações orais da leucemia e protocolo de atendimento odontológico. *Rev Odontol Univ São Paulo.* 2011;23(1):70-8.
7. Galvão V, Castro CH, Consolaro A. Mucosite severa em paciente com leucemia: uma abordagem terapêutica. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2006;6(2):35-40.
8. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371(9617):1030-43.
9. Carneiro FM, Silva LC, Cruz RA. Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. *Arq Bras Odontol.* 2008;4(1):40-54.

10. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(1):39-44.
11. Pels E, Mielnik-Błaszczak M. Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(3):529-33.
12. de Mendonça RM, de Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer.* 2012;20(5):1101-7.
13. Pereira Pinto L, de Souza LB, Gordón-Núñez MA, Soares RC, de Brito Costa EM, de Aquino AR, et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(11):1847-51.
14. Soares AF, Aquino AR, Carvalho CH, Nonaka CF, Almeida D, Pinto, LP. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J.* 2011;22(4):312-6.
15. Costa EM, Fernandes MZ, Quinder LB, de Souza LB, Pinto LP. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesqui Odontol Bras.* 2003;17(2):147-50.
16. Choi SE, Kim HS. Sodium bicarbonate solution versus chlorhexidine mouthwash in oral care of acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy: a randomized controlled trial. *Asian Nurs Res.* 2012;6(2):60-6.
17. Mehdipour M, Taghavi Zenoz A, Asvadi Kermani I, Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru.* 2011;19(1):71-3.
18. Setiawan AS, Reniarti L, Owen RR. Comparative effects of chlorhexidine gluconate and povidone iodine mouthwashes to chemotherapy induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J of Oral Med Sci.* 2006;5(1):1-5.
19. Macêdo TM, Campos TF, Mendes RE, França DC, Chaves GS, Mendonça KM. Função pulmonar de crianças com leucemia aguda na fase de manutenção da quimioterapia. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(4):320-5.
20. Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R, Bragdon C, Phelan S, Cocks D, et al. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. *Oral Oncol.* 2004;40(2):170-6.
21. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34(1):39-43.
22. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 1996;23(6):921-7.
23. Epstein JB, Vickers L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(5):682-9.
24. Hasenau C, Clasen BP, Roettger D. [Use of standardized oral hygiene in prevention and therapy of mucositis in patients treated with radiochemotherapy of head and neck neoplasm]. *Laryngol Rhinol Otol.* 1988;67(11):576-9. German.
25. Rahn R, Adamietz IA, Boettcher HD, Schaefer V, Reimer K, Fleischer W. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. *Dermatology.* 1997;195(Suppl 2):57-61.
26. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect.* 2003;53(4):283-91.
27. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(3):331-8.
28. Labarca JA, Leber AL, Kern VL, Territo MC, Brankovic LE, Bruckner DA, et al. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogeneic bone marrow transplant patients: role of severe neutropenia and mucositis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):195-7.
29. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(5):290-315.
30. Kelner N, Castro JF. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(1):29-33.