

Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Abordagem Clínica e Epidemiológica de Pacientes com Câncer

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n2.285>

Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome: Clinical and Epidemiological Approach to Cancer Patients

Síndrome Mano-Pie Induzida por Quimioterapia: Enfoque Clínico e Epidemiológico de Pacientes com Câncer

Jéssica dos Santos Costa¹; Glebson Moura Silva²; Simone Yuriko Kameo³; Bruno Ferreira Amorim⁴; Maria Júlia Oliveira Ramos⁵

Resumo

Introdução: A síndrome mão-pé (SMP) ou eritrodisestesia palmopalmar é uma reação cutânea tóxica decorrente da quimioterapia antineoplásica, que ocorre com frequência e constitui importante problema clínico ao indivíduo com neoplasia maligna. O desenvolvimento da SMP pode levar à interrupção do tratamento e, com frequência, à redução da dose do quimioterápico. **Objetivo:** Analisar os dados clínicos e epidemiológicos de pacientes com SMP tratados com quimioterapia. **Método:** Estudo descritivo e retrospectivo, com coleta de dados realizada entre janeiro de 2013 e janeiro de 2014 em prontuários utilizando-se do registro de toxicidades dos antineoplásicos e da Escala de *Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group*. **Resultados:** Foram analisados 250 prontuários. Destes, 70 realizaram tratamento quimioterápicos e 15 (21,4%) apresentaram SMP, com toxicidade grau 1 após uso de dois ciclos de capecitabina (13,3%); grau 2 após dois, quatro e até 12 ciclos de tratamento (40%); grau 3 após cinco e 11 ciclos de capecitabina (20%); e, em grau 4, um paciente apresentou toxicidade após dois ciclos de capecitabina e outro, apresentou SMP após dois ciclos de doxorubicina lipossomal (13,3%). **Conclusão:** O tratamento com quimioterapia causa alto risco de apresentar SMP. No entanto, mostrou baixa incidência dessa síndrome em pacientes com câncer que fazem tratamento com capecitabina, doxorubicina e citarabina.

Palavras-chave: Síndrome Mão-Pé/epidemiologia; Tratamento Farmacológico; Neoplasias.

Abstract

Introduction: Hand-foot syndrome (HFS) or palmar-plantar erythrodysesthesia is a toxic skin reaction resulting from antineoplastic chemotherapy, which occurs frequently and is an important clinical problem for individuals with malignant neoplasm. The development of HFS may lead to treatment discontinuation and, often, a reduction of the chemotherapy dose. **Objective:** To analyze the clinical and epidemiological data of patients with HFS treated with chemotherapy. **Method:** A descriptive and retrospective study, with data collected from January 2013 to January 2014 in medical charts using the register of antineoplastic toxicities and the *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* scale. **Results:** It were analyzed 250 charts. Of these, 70 underwent chemotherapy treatment, and 15 (21.4%) presented HFS, with grade 1 toxicity after 2 cycles of capecitabine (13.3%); grade 2 after two, four and up to 12 treatment cycles (40%); grade 3, after five and 11 cycles of capecitabine (20%) and with grade 4, one patient presented such toxicity after two cycles of capecitabine and another patient presented HFS after two cycles of liposomal doxorubicin (13.3%). **Conclusion:** Chemotherapy treatment causes high risk of presenting HFS. However, this syndrome showed low incidence in cancer patients receiving treatment with capecitabine, doxorubicin and cytarabine.

Key words: Hand-foot Syndrome/epidemiology; Drug Therapy; Neoplasms.

Resumen

Introducción: El síndrome de manos y pies (SMP) o la eritrodisestesia palmopalmar es una reacción cutánea tóxica resultante de la quimioterapia antineoplásica, que ocurre con frecuencia y es un problema clínico importante para las personas con neoplasia maligna. El desarrollo del SMP puede conducir a la interrupción del tratamiento y, a menudo, a una reducción de la dosis de quimioterapia. **Objetivo:** Analizar los datos clínicos y epidemiológicos de pacientes con SPM tratados con quimioterapia. **Método:** Estudio descriptivo y retrospectivo, con recopilación de datos realizada entre enero de 2013 y enero de 2014 en registros médicos utilizando el registro de toxicidad antineoplásica y la Escala de estado de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativa del Este. **Resultados:** Se analizaron 250 registros médicos. De estos, 70 se sometieron a tratamiento de quimioterapia y 15 (21,4%) presentaron SMP. Con toxicidad de grado 1 después del uso de 2 ciclos de capecitabina (13,3%); grado 2 después de dos, cuatro y hasta doce ciclos de tratamiento (40%); grado 3 después de cinco y 11 ciclos de capecitabina (20%); grado 4, y un paciente presentó dicha toxicidad después de dos ciclos de capecitabina y otro paciente presentó SMP después de dos ciclos de doxorubicina liposomal (13,3%). **Conclusión:** El tratamiento con quimioterapia causa un alto riesgo de presentar SMP. Sin embargo, ha mostrado una baja incidencia de este síndrome en pacientes con cáncer que reciben capecitabina, doxorubicina y citarabina.

Palabras clave: Síndrome Mano-Pie/epidemiología; Tratamiento Farmacológico; Neoplasias.

¹ Universidade Federal de Sergipe (UFS). Lagarto (SE), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2404-6604>

² Departamento de Enfermagem na UFS. Lagarto (SE), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4977-2787>

³ Departamento de Educação em Saúde na UFS. Lagarto (SE), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0035-2415>

⁴ UFS. Lagarto (SE), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2581-2983>

⁵ UFS. Lagarto (SE), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4729-4416>

Endereço para correspondência: Jéssica dos Santos Costa. Campus Professor Antônio Garcia Filho. Av. Governador Marcelo Déda, 13 - Centro. Lagarto (SE), Brasil. CEP 49400-000. E-mail: jessicas_costa@outlook.com



INTRODUÇÃO

O uso de fármacos antineoplásicos proporciona aumento da sobrevida dos pacientes com neoplasias diversas. Sabe-se, no entanto, que a exposição mais prolongada a essas substâncias aumenta o risco de efeitos colaterais em diferentes órgãos e tecidos¹. Os quimioterápicos antineoplásicos atuam sobre as células normais e neoplásicas em diferentes proporções dentro do organismo em razão das diferenças nos processos metabólicos dessas duas populações celulares. Uma característica das células tumorais é a sua alta taxa de divisão celular. As células da medula óssea, dos folículos pilosos e de revestimento das mucosas também têm alta taxa de proliferação celular, desse modo, compreendem-se alguns dos efeitos tóxicos dos medicamentos, como por exemplo, a síndrome mão-pé (SMP)².

A SMP ou eritrodiseestesia palmopalmar é uma reação cutânea tóxica decorrente da quimioterapia antineoplásica, que ocorre com frequência e constitui importante problema clínico ao indivíduo com neoplasia maligna³.

O desenvolvimento da SMP pode levar à interrupção do tratamento e, com frequência, à redução da dose do quimioterápico. Mesmo quando não representa fator dose-limitante das drogas antineoplásicas, pode afetar severamente a qualidade de vida do paciente oncológico e causar desconforto crônico, bem como limitação das atividades diárias³. Decorre da alta vulnerabilidade dos tecidos cutâneos à ação de drogas antineoplásicas e caracteriza-se por edema, dor, eritema e descamação de mãos e pés após a administração de drogas como capecitabine, fluorouracil, citarabine e doxorrubicina⁴.

Os mecanismos precisos, que levam ao aparecimento da SMP, são ainda desconhecidos. Teorias se baseiam no fato de que apenas as mãos e os pés estejam envolvidos em diferenças de temperatura, microvascularização diferenciada, elevada taxa de queratinócitos, alta frequência de glândulas écrinas e células epidérmicas se dividindo rapidamente^{5,6}. A superexpressão da ciclo-oxigenase 2 (COX -2) pode ser um potencial mediador para desenvolvimento da SMP. É possível que a terapia citostática possa mediar um efeito tóxico sobre os queratinócitos basais. Aparentemente, a taxa de reprodução dessas células as tornam mais suscetíveis aos efeitos tóxicos da quimioterapia. Essa hipótese é apoiada por investigações histológicas e estruturais, nas quais foram encontradas uma hiperproliferação compensatória basal da epiderme, além de uma prematura e irregular queratinização, e aumento de mastócitos⁷. Suspeita-se, ainda, da possível existência de uma base genética⁸.

Trata-se de uma síndrome que pode envolver os seguintes diagnósticos de enfermagem, segundo a

*Nanda International Nursing Diagnoses*⁹: perfusão tissular periférica ineficaz (000204), autocontrole ineficaz da saúde (00078), proteção ineficaz (00043), manutenção do lar prejudicada (00098), risco de baixa autoestima situacional (00153), ansiedade (00146), risco de sentimento de impotência (00152), risco de integridade da pele prejudicada (00047), conforto físico prejudicado (00214), dor aguda (00132), baixa autoestima situacional (00120), desempenho de papel ineficaz (00055), interação social prejudicada (00052) e déficit no autocuidado para alimentação (00102), para banho (00108), para higiene íntima (00110) e para vestir-se (00109).

A classificação da SMP mais utilizada é baseada na Terminologia Comum para Critérios de Eventos Adversos (CTCAE, v. 4.0)¹⁰. Existem três graus dessa síndrome: o primeiro, grau 1, apresenta dormência, disestesia, parestesia, edema, eritema ou desconforto nas mãos ou nos pés, porém não há interferência no desempenho das atividades de vida diária (AVD), ações executadas pelos pacientes no seu dia a dia, como autocuidado e deambular; ou AVD instrumental (AVDI), ações em que há manuseio de objetos, como cozinhar e vestir-se⁹. Em seguida, o grau 2 tem as manifestações de eritema doloroso e edema nas mãos e/ou nos pés que já afetam a execução das AVD e AVDI. A descamação úmida, as ulcerações, surgimento de vesículas e dor intensa nos membros em foco da doença são as apresentações do grau 3, sendo que o desconforto é agravado a ponto de impedir as atividades laborais e as AVD e AVDI^{10,11}.

Em geral, as queixas presentes estão relacionadas à sensação de tensão nas mãos e nos pés, formigamento, queimação ou pontadas nas palmas das mãos, dedos, solas dos pés ou das regiões plantares dos dedos do pé¹². Muitas vezes, há grandes áreas simétricas de eritema acinzentado que podem ser acompanhadas, em casos graves, de descamação lamelar intensa, edema, bolhas, erosões ou, raramente, ulcerações. A presença de disestesia é comum, o que se constitui em sintoma diferencial entre essa síndrome e outras doenças eritematosas. Além disso, é comum a presença de prurido nas mãos ou na planta dos pés. A severidade dos sintomas está relacionada à dose-cumulativa, tornando-se pior a cada novo ciclo da droga antineoplásica, mas podendo regredir espontaneamente durante os intervalos¹³.

O tratamento é constituído basicamente por medidas tópicas. Algumas propostas têm sido estabelecidas, tais como o uso de pomadas protetoras à base de ureia ou de lanolina, acompanhado de redução da dose ou mesmo interrupção do quimioterápico^{4,14}. O uso de cremes emolientes suaves é aconselhável¹³. Os autores Simão et al.¹³ discorrem em sua pesquisa, embasada em um relato de caso, a utilização de um creme aquoso de Aloe

Vera em base neutra e possui resultados positivos para a melhora do caso. Sabe-se que essa planta medicinal tem propriedades umectantes, emolientes, anti-inflamatórias, cicatrizantes e regeneradoras de tecidos, a partir da inibição dos produtos derivados do metabolismo do ácido araquidônico¹³. Outras propostas de controle e tratamento da SMP têm sido pesquisadas, tais como a terapia tópica com corticosteroides, ainda em fase de investigação⁴. Para os comprometimentos de grau 1, sugere-se que o paciente evite fricção mecânica da pele das palmas das mãos e plantas dos pés. Uma abordagem interessante é o uso profilático de adesivos tópicos de nicotina para se promover vaso constricção local, reduzindo assim a ação da capecitabina nas mãos e nos pés¹¹.

Após o primeiro episódio de SMP, uma vez que os sintomas tenham diminuído ou regredido para o grau 1, a quimioterapia poderá voltar ao esquema inicial. Para situações de grau 2 ou 3, quando não é considerada a suspensão do tratamento, as doses dos medicamentos devem ser alteradas de acordo com seus esquemas individuais de modificação de dose, que são baseados também no CTCAE. Nos casos, porém, de recorrência de SMP grau 3, poderá haver a necessidade da suspensão definitiva do uso do quimioterápico¹¹. A cura completa da SMP após o tratamento antineoplásico é possível enquanto não houver ulcerações localizadas. As principais complicações observadas, embora sejam raras, são as infecções com estafilococos ou bactérias gram-negativas, ou ainda a ocorrência de erisipela¹¹.

Outras medidas de suporte incluem o uso de corticosteroides tópicos de alta potência e de queratolíticos tópicos com o objetivo de diminuir a inflamação e a dor e a hiperqueratose, respectivamente. Além disso, a aplicação de antiperspirante nas solas dos pés e nas palmas das mãos demonstrou uma diminuição da incidência da SMP em pacientes com o uso de doxorrubicina lipossomal peguilhada. O resfriamento regional também se mostrou efetivo na prevenção do SMP, porém este não é viável para drogas administradas pela via oral ou via infusão contínua¹⁵.

Estudos de baixo nível de evidência indicam que dimetil sulfóxido tópico, adesivo de nicotina, vitamina E oral e o agente citoprotetor amifosfotina podem ser úteis no tratamento e prevenção da SMP. A heparina tópica também pode ser benéfica no manejo ao reduzir a inflamação da pele e diminuir as interrupções e descontinuações do tratamento quimioterápico com inibidor de multiquinase¹⁵.

O uso de cremes à base de ureia em curativos de baixa fricção com troca dos curativos e aplicação do creme duas vezes ao dia se mostrou um tratamento eficaz na prevenção da SMP relacionada ao inibidor de multiquinase¹⁵.

Percebe-se, portanto, que o impacto dessa síndrome na qualidade de vida da pessoa com câncer merece especial atenção da equipe de saúde. Frente a isso e, ao se considerar a importância do cuidado de enfermagem sistematizado, este estudo tem como objetivo analisar dados clínicos e epidemiológicos de pacientes oncológicos com SMP, sob a visão do profissional de enfermagem, além de descrever um dos principais diagnósticos de enfermagem relacionados à SMP em pacientes tratados com quimioterapia em nível ambulatorial, em uma clínica privada na Região Nordeste do Brasil.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo. Os dados foram obtidos de prontuários dos pacientes que fizeram tratamento em um ambulatório de quimioterapia privado na cidade de Aracaju, Sergipe, Brasil, entre janeiro de 2013 e janeiro de 2014, com a coleta de dados sendo realizada duas vezes por semana, seguindo a disponibilidade dos pesquisadores por meio da avaliação completa do prontuário das reações adversas com foco na SMP.

No período de coleta de dados, havia 560 pacientes em tratamento oncológico, destes, foram coletadas informações de 250 e selecionados 70 prontuários conforme critérios de elegibilidade. Os critérios de elegibilidade foram: pacientes maiores que 18 anos de idade, com diagnóstico de câncer confirmado por exame anatomopatológico ou citológico, com prontuários adequadamente preenchidos, nos quais eram obtidas informações essenciais como dados sociodemográficos, fatores de risco, localização do tumor, tratamento realizado com os quimioterápicos capecitabine, fluorouracil, citarabine e doxorrubicina, vemurafenib e dabrafenib, reações adversas, evolução da enfermagem e seus diagnósticos.

Assim, os diagnósticos de enfermagem, importante mecanismo para a realização dos procedimentos no atendimento ao paciente e na qualidade da assistência, foram selecionados de acordo com o grau de toxicidade da síndrome citada, bem como o reconhecimento de fatores de risco como idade, sexo, raça, etilismo e tabagismo, que podem possibilitar a identificação de fatores modificáveis que aumentam a incidência.

Os dados foram coletados utilizando-se formulário de registro de toxicidades dos antineoplásicos, que inclui avaliação da toxicidade medular, gastrointestinal, dermatológica, cardiovascular, neurológica, ototoxicidade e alteração metabólica, funcional e cardíaca¹⁶.

E a Escala de *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG)¹⁷, que avalia como a

doença afeta a capacidade de desenvolver as habilidades de vida diária do paciente, foi utilizada. Nos registros em prontuários que continham casos de pacientes com SMP, foi considerada a graduação conforme a CTCAE¹⁰, comumente utilizada no local onde os dados foram coletados.

Os resultados obtidos foram analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 17.0. Realizou-se estatística descritiva e inferencial com cálculos de frequência. Na análise descritiva, utilizou-se a média, o desvio-padrão (DP) e, quando necessário, a mediana para variáveis quantitativas e valores absolutos e percentuais para variáveis categóricas.

Este projeto obteve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, com parecer número 560.065. Foi autorizada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de estudo retrospectivo que envolveu coleta de dados em prontuários.

RESULTADOS

Foram analisados 250 prontuários no período de coleta de dados; destes, 70 (28%) utilizaram como tratamento os seguintes medicamentos: capecitabine, fluorouracil, citarabine e doxorubicina, os maiores responsáveis pelo acometimento da SMP, resultante do tratamento quimioterápico⁴. Entre os 70 pacientes, 15 apresentaram diagnóstico médico SMP; destes, 14 fizeram uso de todas as medicações citadas e apenas um usou fludarabine, gencitabina e mitoxantrona. Outras drogas tidas na literatura como agentes causadores da SMP foram incluídas na pesquisa, representando os demais pacientes, tais como vemurafenib e dabrafenib. Estas, contudo, não apresentaram resultados de desenvolvimento da síndrome discutida, portanto, não possuíam relação.

Dos 70 pacientes sob administração dos quimioterápicos associados à SPM, 61,4% eram caucasianos, 35,7% eram pardos e 2,9% eram negros, sendo 40 mulheres (57,1%) e 30 homens (42,9%). Dos 15 pacientes que apresentaram SPM, com relação ao sexo, predominou a população feminina, sendo oito mulheres (53,3%) e sete homens (46,6%), com idade média de 57 anos (DP±14,6). Ainda entre os 15, 73,3% eram caucasianos e 26,6% pardos; e 33,3% eram aposentados. Sessenta por cento eram auxiliares administrativos e 40% não informaram, 13,3% analistas de sistemas, 13,3% autônomos, 13,3% funcionários públicos e 13,3% médicos; 73,3% eram casados e 26,6% divorciados. Quanto ao tabagismo e ao etilismo, apresentaram 0% e 12,5%, respectivamente.

A incidência da SPM entre os pacientes caucasianos foi de 23,2%; entre os pardos, 20%; entre os negros, a não incidência da SPM (0%) deve, provavelmente, estar relacionada à amostra limitada para essa população

no estudo e, portanto, não tem valor estatístico e epidemiológico.

Quanto à localização do tumor primário, 26,6% foram na região da mama, 20% no cólon, 13,3% no esôfago, 13,3% no estômago, 13,3% no ovário e 13,3% no peritônio.

Já em relação ao estadiamento da doença, 100% apresentaram a doença em estágio IV, portanto, 100% apresentaram metástases. Os sítios metastáticos de maior incidência observados foram fígado (29,1%), seguido de peritônio (20,8%), linfonodos (16,6%), tuba uterina (8,3%), glândula suprarrenal (8,3%), ovário (8,3%) e ossos (8,3%).

Quanto ao PS, a maioria apresentou PS 1 (73,3%), seguido PS 2 (26,6%). A principal comorbidade apresentada foram as cardiopatias (25%). Nenhum paciente apresentava hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, nefropatias ou doença autoimune.

A redução da dose foi utilizada em quatro pacientes (26,6%) em decorrência da toxicidade dermatológica provocada pela quimioterapia utilizada. O ciclo do tratamento, o medicamento antineoplásico, bem como grau de toxicidade da SMP e o tratamento utilizado para os seus sintomas estão apresentados no Quadro 1.

O conforto prejudicado (00214) e a perfusão tissular periférica ineficaz (000204) são os diagnósticos de enfermagem prevalentes relacionados à SMP. O primeiro é definido como a referida ausência de conforto, alívio e transcendência nos contextos físico, psicoespiritual, ambiental, cultural e social; e o último, como redução na circulação sanguínea para a periferia, capaz de comprometer a saúde⁹.

Por serem os diagnósticos mais predominantes, vale ressaltar algumas das características definidoras do conforto prejudicado e da perfusão tissular periférica ineficaz, como ansiedade, lamentação, relato de prurido, sensação de calor, frio e/ou desconforto, padrão do sono perturbado, choro e incapacidade de relaxar; e, também, a natureza da pele alterada, cicatrização da ferida periférica retardada, dor em extremidade, edema, parestesia, pulsos ausentes ou diminuídos e tempo de enchimento capilar >3 segundos, respectivamente. Pela mesma razão, os fatores relacionados são importantes de serem mencionados: para o primeiro, há efeitos secundários relacionados ao tratamento, falta de controle do ambiente, falta de privacidade e recursos insuficientes; para o outro, o conhecimento deficiente do processo da doença e dos fatores agravantes, assim como os hábitos de vida, *diabetes mellitus* e hipertensão são determinantes consideráveis⁹.

Adicionalmente, a dor aguda (001322), definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável causada por lesão tissular existente, possuindo início

repentino ou gradual, de intensidade variada e término antecipado ou previsível, com duração em torno de 180 dias; o déficit no autocuidado para ações em geral (00102, 00108, 00109 e 001010) ou domésticas (00098), que é o prejuízo da capacidade de executar ações alimentares, de higiene total, vestimenta e afazeres domésticos ou complementares a estes; e o desempenho de papel ineficaz (00055), quando padrões comportamentais ou autoexpressivos são atípicos aos contextos, normas ou expectativas do meio, constituem outros diagnósticos de enfermagem mais frequentes aos pacientes com SMP⁹.

DISCUSSÃO

A SMP é a mais comum e limitante reação adversa à capecitabina⁴. A capecitabina (N4-pentiloxicarbonil-5-deoxi-5-fluorocitidina) é um fármaco antineoplásico de uso oral com ação citotóxica, indicado para o tratamento de câncer de mama, câncer de cólon e reto e câncer de estômago. Trata-se de um pró-fármaco (carbamato de luoropirimidina) para administração oral de 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) convertido enzimaticamente *in vivo* para 5-fluorouracil (5-FU)¹⁸.

A incidência dessa síndrome pode variar, chegando a 60% dos pacientes, considerando qualquer grau de severidade⁴. Neste estudo, a incidência dessa reação adversa foi de 20,2% do total de pacientes que utilizaram como tratamento capecitabine, fluorouracil, citarabine e doxorubicina.

Em estudo realizado por Olinto et al.¹⁹, sobre a atenção do farmacêutico a pacientes oncológicos em uso de capecitabina, a prevalência dessa reação adversa foi de 42,2% (n=101). Cabe destacar que 87% dos pacientes apresentaram SMP em pelo menos um ciclo do acompanhamento. Hoff et al.²⁰ observaram que a capecitabina foi mais bem tolerada, pois os efeitos adversos mais comuns relatados no estudo ocorreram em uma frequência menor em pacientes que utilizaram esse medicamento do que em pacientes que utilizaram o 5-FU.

Com relação aos critérios diagnósticos, a integridade tissular é o principal fator a ser observado durante o diagnóstico da SPM, isso é decorrente principalmente da interação entre alguns quimioterápicos como os inibidores de multiquinase e os fatores de crescimento vascular que diminuem a resposta celular a microtraumas capilares principalmente em locais submetidos a grandes fricções como palmas das mãos, pés e axilas, causando lesões e diminuindo a capacidade de cicatrização. As alterações vasculares geralmente precedem às alterações da pele e fâneros e, portanto, podem favorecer um diagnóstico mais precoce da SPM¹⁵.

A grande concentração de ductos écrinos nas palmas das mãos e nas plantas dos pés promove um maior acúmulo de fármacos nessas regiões, principalmente no estrato córneo espesso das que atuam como reservatório, e, em virtude da toxicidade dos quimioterápicos, produz danos oxidativos e radicais livres tóxicos que causam lesões na pele e a apoptose de queratinócitos. Dessa forma, a inspeção frequente

Quadro 1. Ciclo de tratamento. Agente quimioterápico, grau de toxicidade e tratamento da síndrome mão-pé. Aracaju/SE, 2014

Prontuário	Ciclo	Agente quimioterápico	Grau de toxicidade	Tratamento dos sintomas da síndrome mão-pé
01	2	Capecitabina	2	Hidratação
02	2	Capecitabina	1	Observação
03	4	Capecitabina	2	Observação
04	12	Capecitabina	2	Não informado
05	11	Capecitabina	3	Não informado
06	3	Capecitabina	Não Informado	Redução de 25% da dose
07	2	Capecitabina	4	Redução de dose, hidratação, repouso
08	2	Capecitabina	2	Hidratação
09	2	Capecitabina	1	Observação
10	4	Capecitabina	2	Observação
11	5	Capecitabina	3	Observação
12	12	Capecitabina	2	Não informado
13	11	Capecitabina	3	Não informado
14	3	Capecitabina	Não informado	Redução de 25% da dose
15	2	Doxorubicina lipossomal	4	Redução de dose, hidratação, repouso

da pele e dos fâneros da extremidade é imprescindível durante o manejo de pacientes sob a administração de quimioterápicos, favorecendo a prevenção da evolução da SPM e a qualidade de vida dos pacientes¹⁵.

Suspeita-se da existência de uma base genética como uma das possíveis causas. Um estudo encontrou uma maior frequência de SMP entre americanos negros tratados com capecitabina do que em pacientes brancos sob o mesmo regime terapêutico⁸. Outro estudo associou uma maior incidência de SMP em pacientes orientais em comparação com pacientes ocidentais sob a administração de inibidores de multiquinase¹⁵. Neste estudo, foi encontrada uma incidência semelhante para caucasianos e pardos, 23,2% e 20%, respectivamente, entre os pacientes sob administração de quimioterápicos associados à SMP; porém, no estudo, não houve amostra suficiente para produzir dados relacionados à incidência da SPM em negros e amarelos.

Métodos efetivos para prevenir ou curar a síndrome ainda não estão bem estabelecidos, exceto pela descontinuação temporária do tratamento, reiniciando com uma dose reduzida após a recuperação cutânea parcial ou total, ou apenas com redução de dose para os ciclos subsequentes, para graus mais avançados. Para a prevenção e o alívio dos sintomas, também é indicado utilizar hidratantes, compressas úmidas e frias, bem como cuidados gerais com a pele²¹.

O tratamento tópico com Aloe Vera foi bem-sucedido, com melhora significativa da integridade tissular, propiciando completo alívio dos sintomas, fundamental melhoria da qualidade de vida, além de permitir rápido retorno da paciente ao tratamento quimioterápico, reduzindo assim os riscos de progressão de doença oncológica. Esse resultado sugere que tal tratamento pode ser um importante coadjuvante na assistência de enfermagem em pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica com SMP.

O tratamento da SMP mais eficaz, sugerido atualmente pelas melhores evidências científicas, deve ser voltado para o controle dos sintomas e para a diminuição das interrupções do tratamento quimioterápico; para tanto, devem ser implementadas medidas preventivas em todos os pacientes com risco de se desenvolver essa síndrome, com o uso de medicamentos diminuam a inflamação, a hiperqueratose e a dor, e o uso de estratégias que diminuam o efeito dos quimioterápicos sobre as extremidades e de pomadas que favoreçam a cicatrização e a integridade tissular^{3,4,7,15}.

Estudos clínicos têm demonstrado que existe um melhor resultado quanto ao controle do tumor quando a dose total de quimioterápico é administrada no tempo programado, em geral, com intervalos de 21 dias entre

os ciclos. Isso é explicado por causa da proporção de células tumorais que sobrevivem ou que são afetadas após a quimioterapia, caracterizada pela fase do ciclo celular²². Porém, o atraso entre os ciclos tem sido a estratégia mais comumente utilizada para lidar com a ocorrência de eventos adversos como a neutropenia e a anemia, na tentativa de evitar a redução de dose do quimioterápico²³.

Recentemente, foi observada significativa redução de SMP ao se combinar o 5-FU com inibidor de dihidropirimidina desidrogenase. Esse achado evidenciou que a toxicidade poderia ser resultante de um coproduto da degradação catabólica do 5-FU, iniciada por essa enzima³.

Embora essa reação seja dose limitante e afete drasticamente a qualidade de vida dos pacientes, Azuma et al.²⁴ demonstraram que desfechos de eficácia como tempo para falha do tratamento são melhores naqueles pacientes que desenvolvem a SMP, graus ≥ 2 (HR 0,42, IC95% 0,19-0,90). Esses achados demonstram que o desenvolvimento da SMP pode ser um marcador de eficácia da terapia, necessitando de estudos adicionais para explorar os biomarcadores da SMP *versus* a eficácia da capecitabina, de modo que as dosagens possam ser adaptadas à resposta do paciente²⁴.

Os fatores limitantes desta pesquisa estão relacionados ao pequeno número de amostras que não permitiram a realização de cálculos epidemiológicos com nível de evidência verdadeiramente relevante para cálculos de incidência da SPM por quimioterápico administrado. O cálculo de incidência da SPM em negros e amarelos também foi impossibilitado em razão do baixo número de indivíduos dessas populações na amostra utilizada no estudo. Porém, a descrição dos principais diagnósticos da SPM e dos tratamentos para prevenção e o manejo da síndrome podem contribuir para a prática de enfermagem nos serviços de saúde com relação ao diagnóstico, ao manejo e para a diminuição da interrupção do tratamento quimioterápico tornando-o mais efetivo, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Durante o estudo, notou-se a necessidade de mais estudos de ensaios clínicos sobre a efetividade do tratamento com emolientes, principalmente os à base de Aloe Vera, para o manejo da SPM. Há também uma grande lacuna na literatura científica para métodos preventivos da SPM que não envolvam a diminuição e/ou a interrupção do tratamento quimioterápico, constituindo-se, portanto, um vasto campo de pesquisa na área da oncologia.

CONCLUSÃO

O tratamento com quimioterapia causa ao paciente um alto risco de apresentar SMP. No entanto, este estudo

mostrou a baixa incidência dessa síndrome em pacientes com câncer que fazem tratamento com capecitabina, doxorubicina e citarabina. Estes devem ser acompanhados e monitorados frequentemente, a fim de minimizar ou evitar os efeitos tóxicos. A atuação de uma equipe multidisciplinar pode trazer grandes benefícios ao paciente, ajudando a evitar possíveis complicações causadas ao longo do tratamento. Outros parâmetros poderão ser analisados posteriormente a fim de corroborar essa ideia.

Nesse sentido, destaca-se a relevância da consulta de enfermagem, como processo de interação e integração na relação enfermeiro-paciente, permeada pela educação em saúde. É importante que o enfermeiro monitorize seus pacientes para identificar precocemente sinais de toxicidade, contribuindo para o controle das dosagens quimioterápicas e para prevenção de maiores complicações com danos ao paciente. Torna-se fundamental conhecer os possíveis diagnósticos de enfermagem, para então realizar orientação, avaliação e intervenções adequadas à prevenção e alívio da SMP, isso colabora com a continuidade da terapia, com a maior adesão ao tratamento e com a melhoria da qualidade de vida do paciente.

Além disso, com o maior uso de antineoplásicos orais, tais profissionais deverão centrar-se mais na educação dos pacientes e famílias, criando também estratégias para monitorizar os efeitos adversos e implementar intervenções eficazes.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores participaram da concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito e aprovaram a versão final.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

- Loprinzi CL, Foote RL, Michalak J. Alleviation of cytotoxic therapy-induced normal tissue damage. *Semin Oncol.* 1995;22(2 Suppl 3):95-7.
- Chaves AP, Gomes JAP, Höfling-Lima AL. Alterações oculares induzidas pela quimioterapia. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(4):718-25. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492007000400028>
- Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines?. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):8-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1225>
- Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol.* 2007;18(7):1159-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl477>
- Jacobi U, Waibler E, Schulze P, et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome?. *Ann Oncol.* 2005;16(7):1210-1. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi204>
- Zuehlke RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica.* 1974;148(2):90-2. doi: <https://doi.org/10.1159/000251603>
- Latif S, Fraga G, Gadzia J. Increased mast cell density in capecitabine-induced hand-foot syndrome: a new pathologic finding. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(3):268-70.
- Narasimhan P, Narasimhan S, Hitti IF, et al. Serious hand-and-foot syndrome in black patients treated with capecitabine: report of 3 cases and review of the literature. *Cutis.* 2004;73(2):101-6.
- Garcez RM, tradutora. Diagnósticos de enfermagem da NANDA: definições e classificação 2012-2014 [Nursing diagnoses: definitions & classification, 2012-2014]. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- Department of Health and Human Services (US). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [Internet]. Version 4.0. Rockville (MD): NIH; 2009 May 28. [cited 2019 Apr. 03]. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
- Janusch M, Fischer M, Marsch WChH, et al. The hand-foot syndrome - a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2006 Sep-Oct;16(5):494-9. doi: 10.1684/ejd.2006.0041
- Surjushe A, Vasani R, Medhekar S, et al. Hand-foot syndrome due to capecitabine. *Indian J Dermatol.* 2009;54(3):301-2. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.55651>
- Simão, DAS, Lima EDRP, Souza RS, et al. Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: relato de um caso. *Rev Bras Enferm.* 2012;65(2):374-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672012000200026>
- Son HS, Lee WY, Lee WS, et al. Compliance and effective management of the hand-foot syndrome in colon cancer patients receiving capecitabine as adjuvant chemotherapy. *Yonsei Med J.* 2009;50(6):796-802. doi: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2009.50.6.796>
- Miller KK, Gorczy L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and

- management. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):787-794. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.019>
16. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. 2.ed. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas; 2011.
 17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
 18. Kadoyama K, Miki I, Tamura T, et al. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and Reproducibility of Clinical Observations. *Int J Med Sci.* 2012;9(1):33-9. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.9.33>
 19. Olinto GL, Petry RD, Lindenmeyer L, et al. Implantação de serviço de atenção farmacêutico à pacientes oncológicas em uso de capecitabina. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2013;4(4):46-50.
 20. Hoff PM, Cassidy J, Schmoll HJ. The evolution of fluoropyrimidine therapy: from intravenous to oral. *Oncologist.* 2001;6(Suppl 4):3-11. doi: https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-suppl_4-3
 21. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome: incidence, recognition and management. *Ann J Clin Dermatol.* 2000;1(4):225-34. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200001040-00004>
 22. Gillespie TW. Chemotherapy dose and dose intensity: analyzing data to guide therapeutic decisions. *Oncol Nurs Forum.* 2001;28(2 Suppl):5-10.
 23. Leonard RCF, Miles D, Thomas R, et al. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(11):2062-2068. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601279>
 24. Azuma Y, Hata K, Sai K, et al. Significant association between hand-foot syndrome and efficacy of capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(5):717-24. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.35.717>

Recebido em 1/6/2019
Aprovado em 2/10/2019