

Identificação, Prevenção e Tratamento da Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Revisão Sistemática

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.363>

Identification, Prevention and Treatment of Hand-Foot Syndrome Induced by Chemotherapy: Systematic Review
Identificación, Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Mental por Quimioterapia: Revisión Sistemática

Paulina Patente Pereira¹; Reginaldo dos Santos Pedroso²; Maria Ângela Ribeiro³

Resumo

Introdução: A síndrome mão-pé é uma reação adversa experimentada por vários pacientes em tratamento para o câncer e fator preditor de morbidade e mortalidade. **Objetivo:** Avaliar as evidências científicas relacionadas à identificação, prevenção e tratamento da síndrome mão-pé induzida por agentes quimioterápicos, identificar os principais sinais e sintomas que possibilitam o reconhecimento da síndrome e, ainda, discutir a ocorrência de onicomicoses no contexto da síndrome mão-pé. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática na MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde e *Scopus*, incluindo literatura cinzenta e busca manual. Os 29 estudos incluídos na revisão foram analisados e classificados segundo a hierarquia dos níveis de evidência *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) e a confiabilidade entre os examinadores (coeficiente Kappa) foi calculada. **Resultados:** Foram identificados estudos que demonstraram eficácia na prevenção da síndrome mão-pé com o uso da crioterapia e hidroterapia. Evidenciaram-se resultados satisfatórios com o uso do creme de ureia na prevenção e tratamento, e o uso de piridoxina não apresentou resultados conclusivos. Foram encontrados mecanismos para identificação da síndrome e para classificação dos agentes indutores. O grupo dos taxanos predominou entre os medicamentos indutores da síndrome mão-pé. **Conclusão:** Existem evidências consistentes, porém não contemplam todos os fármacos indutores da síndrome e não exploram outras manifestações relacionadas às onicolises e onicomicoses. O estudo apresentou resultados que poderão auxiliar os prescritores na identificação da síndrome mão-pé, além de alternativas para prevenção e tratamento. Contudo, vale destacar a necessidade de pesquisas futuras para elucidar a etiologia e protocolos de tratamento.

Palavras-chave: Síndrome Mão-Pé/tratamento farmacológico; Antineoplásicos; Onicomicose; Onicólise; Taxoides.

Abstract

Introduction: Hand-foot syndrome is an adverse reaction experienced by many cancer patients and a predictor of morbidity and mortality. **Objective:** To evaluate the scientific evidence related to the identification, prevention and treatment of chemotherapeutic-induced hand-foot syndrome, to identify the main signs and symptoms that enable the recognition of the syndrome, and to discuss the occurrence of onychomycosis in the context of the hand-foot syndrome. **Method:** This is a systematic review at MEDLINE/PubMed, Virtual Health Library and Scopus, including gray literature and manual search. The 29 studies included in the review were analyzed and graded according to the hierarchy of evidence levels *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) and reliability among examiners (Kappa coefficient) was calculated. **Results:** It were identified studies that demonstrated efficacy in preventing hand-foot syndrome using cryotherapy and hydrotherapy. Satisfactory results were evidenced with the use of urea cream for prevention and treatment, and the use of pyridoxine showed inconclusive results. Mechanisms for identification of the syndrome and classification of inducing agents were found. The taxane group predominated among hand-foot syndrome inducing drugs. **Conclusion:** There are consistent evidences but do not include all drugs inducing the syndrome and do not explore other manifestations related to onycholysis and onychomycosis. The study presented results that may help prescribers to identify hand-foot syndrome, as well as alternatives for prevention and treatment. However, it is worth highlighting the need for future studies to elucidate the etiology and treatment protocols.

Key words: Hand-Foot Syndrome/drug therapy; Antineoplastic Agents; Onychomycosis; Onycholysis; Taxoids.

Resumen

Introducción: El síndrome de pies y manos es una reacción adversa experimentada por muchos pacientes con cáncer y un predictor de morbilidad y mortalidad. **Objetivo:** Evaluar la evidencia científica relacionada con la identificación, prevención y tratamiento del síndrome de pies y manos inducido por quimioterapia, identificar los principales signos y síntomas que permiten el reconocimiento del síndrome y analizar la aparición de onicomicosis en el contexto del síndrome mano-pie. **Método:** Esta es una revisión sistemática en MEDLINE/PubMed, Virtual Health Library y Scopus, que incluye literatura gris y búsqueda manual. Los 29 estudios incluidos en la revisión se analizaron y clasificaron de acuerdo con la jerarquía de los niveles de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). **Resultados:** Identificamos estudios que demostraron eficacia en la prevención del síndrome mano-pie usando crioterapia e hidroterapia. También mostraron resultados satisfactorios con el uso de crema de urea en la prevención y el tratamiento, y el uso de piridoxina no mostró resultados concluyentes. Se encontraron mecanismos para la identificación del síndrome y la clasificación de los agentes indutores. El grupo de taxanos predominó entre los fármacos indutores del síndrome mano-pie. **Conclusión:** Existe evidencia consistente pero no incluye todas las drogas que inducen el síndrome y no explora otras manifestaciones relacionadas con la onicolisis y la onicomicosis. El estudio presentó resultados que pueden ayudar a los prescriptores a identificar el síndrome de manos y pies, así como alternativas para la prevención y el tratamiento. Sin embargo, vale la pena destacar la necesidad de futuras investigaciones para dilucidar la etiología y los protocolos de tratamiento.

Palabras clave: Síndrome Mano-Pie/tratamiento farmacológico; Antineoplásicos; Onicomicosis; Onicólisis; Taxoides.

¹ Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia (MG), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000.0002.3588.9175>

² Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia (MG), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000.0003.3010.5754>

³ Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia (MG), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000.0002.1522.4299>

Endereço para correspondência: Maria Ângela Ribeiro. Av. Floriano Peixoto, 5322 - Bloco 12 - Apto. 3 - Alto Umarama. Uberlândia (MG), Brasil. CEP 38405- 373. E-mail: ribeiromaribeiro@yahoo.com.br



INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença em ascensão¹ e com necessidade de cuidado integral ao paciente^{2,3}. Isso exige tanto o aumento em investimento nacional na pesquisa, como a aplicação do conhecimento na prevenção, controle e manejo da doença em todos os seus segmentos³.

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou um aumento de 600 mil casos novos para cada ano do biênio 2018-2019, para todos os tipos da doença, exceto pele não melanoma⁴. Por outro lado, a taxa de sobrevivência aumentou, com uma média de 92% para próstata e 85% para a neoplasia da mama⁴. Esse aumento tem ocorrido em razão do diagnóstico precoce, aliado à consolidação de tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes⁴. No entanto, as inúmeras reações adversas desses tratamentos, como fadiga, sarcopenia, osteopenia, osteoporose, disfunção cardiovascular, excesso de peso, imunossupressão, distúrbios do sono e síndrome mão-pé, contribuem para piorar o estado de saúde e a qualidade de vida dos pacientes⁵.

A síndrome mão-pé é também conhecida como eritema palmoplantar, eritema acral ou reação de Burgdorf. É uma reação adversa experimentada por vários pacientes em tratamento com quimioterapia⁶ com um potencial de toxicidade cutânea limitante ao uso da dose efetiva para o tratamento.

A incidência dessa síndrome varia de 20% a 60% entre os pacientes tratados, de acordo com o fármaco em uso. Entre os fármacos indutores, estão os citostáticos, citotóxicos e/ou imunoterápicos como: doxorrubicina lipossomal peguilada, doxorrubicina, capecitabina, mitotano, ciclofosfamida, 5-fluorouracil, citarabina, docetaxel, paclitaxel, sorafenibe, sunitinibe e gefitinibe^{5,6}. No entanto, a síndrome mão-pé é um tema ainda bastante controverso na oncologia⁶.

Esta foi documentada pela primeira vez em 1974 por Zuehlke⁷, destacando a sua manifestação após o uso de mitotano⁷. Apresenta os seguintes sintomas: prurido, dor, edema e eritema acral nas palmas das mãos e/ou planta dos pés em graus variados, conforme descrito nos *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 5.0 de 2017⁸, que classificam a síndrome mão-pé em três graus, com base na severidade do acometimento. O grau 1 é caracterizado por alterações mínimas na pele ou dermatite indolor; o grau 2 é caracterizado por alterações na pele, mas a dor não interfere em suas funções diárias; e o grau 3 é caracterizado por dermatite ulcerativa ou alterações da pele com dor interferindo nas funções diárias⁸.

Inúmeras estratégias de prevenção e/ou tratamento têm sido empregadas na tentativa de prevenir e/ou reduzir a incidência de síndrome mão-pé, que são essenciais para a

manutenção da quimioterapia e o alcance dos melhores resultados^{5,6}.

Em revisão sistemática e metanálise⁹, cujo objetivo foi avaliar a eficácia clínica das estratégias de prevenção de síndrome mão-pé disponíveis na literatura, os autores avaliaram medicamentos preventivos orais e tópicos e relatam que, com o advento de novos fármacos, surgem também novos efeitos adversos, sendo assim, estudos para estratégias de prevenção da síndrome mão-pé devem ser estimulados.

Portanto, ainda há questões que precisam ser respondidas, entre elas, os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes e que caracterizam uma síndrome mão-pé; e as estratégias de tratamentos propostos cujos mecanismos propiciam bons resultados tanto na prevenção quanto no tratamento, assim como a relação da síndrome mão-pé com onicomicoses¹⁰.

Dessa forma, o objetivo da presente revisão foi avaliar as evidências científicas relacionadas à identificação, prevenção e tratamento da síndrome mão-pé induzida por agentes quimioterápicos, identificar os principais sinais e sintomas que possibilitam o reconhecimento da síndrome e, ainda, discutir a ocorrência de onicomicoses no contexto da síndrome mão-pé.

MÉTODO

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as *Diretrizes do Relatório de Itens para Revisões Sistemáticas e Metanálises* (PRISMA)¹¹. A pesquisa foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e *Scopus* sem restrição de data, abordando a síndrome mão-pé associada ao uso de medicamentos quimioterápicos. Cada banco de dados foi pesquisado em sua totalidade e não houve limites para idioma ou tipo de publicação. A primeira consulta às bases foi realizada nos dias 29, 30 e 31/5/2017; incluindo literatura cinzenta e busca manual em agosto/2018. O presente trabalho foi protocolado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) e publicado sob n.º CDR42019114757.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE, AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E RISCOS DE VIESES

A triagem nas bases de dados foi realizada por dois dos pesquisadores identificados pelas iniciais PPP e MAR para localizar estudos relevantes baseados em seus títulos. Quando um ou ambos os avaliadores discordaram quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão para determinado estudo, as divergências foram resolvidas por consenso com ou sem o auxílio de um terceiro pesquisador (RSP). Em um segundo momento, seguindo as recomendações da

*Cochrane Effective Practice and Organisation of Care*¹², os artigos compilados na etapa inicial foram analisados, tendo sido selecionados aqueles que atendessem a todos os critérios de elegibilidade, bem como a avaliação da qualidade e o risco de vieses: 1) artigos com ensaios clínicos randomizados ou não randomizados; 2) grupos que sofreram intervenção com grupo-controle; 3) artigos que avaliaram os sintomas da síndrome mão-pé em relação às onicólises e com sugestões de tratamento; 4) estudos observacionais, inclusive série e relatos de caso que relataram sintomas e propostas de tratamento para síndrome mão-pé e onicomioses, considerando a escassez de publicações encontradas acerca do tema pesquisado (Tabela 1).

A busca ocorreu com a utilização dos parâmetros descritos nos critérios de elegibilidade, nas bases anteriormente citadas, com o auxílio de cinco estratégias de pesquisa, variando descritores MeSH/DeCs e operadores booleanos conforme descritos a seguir:

Pesquisa 1_ “hand-foot syndrome” AND “breast neoplasms” OR “breast” AND “neoplasms” OR “breast neoplasms” AND “therapy” OR “therapy” OR “treatment” OR “therapeutics” OR “therapeutics” OR “taxanes” OR “hand-foot syndrome” OR “hand-foot” AND “syndrome” OR “hand-foot syndrome” OR “hand” AND “foot” AND “syndrome” OR “hand foot syndrome” AND “breast neoplasms” OR “breast” AND “neoplasms” OR “breast neoplasms” AND “therapy” OR “therapy” OR “treatment” OR “therapeutics” OR “therapeutics” AND acral AND “erythema” OR “erythema” “hand-foot syndrome”.

Pesquisa 2_ “breast neoplasms” OR “breast” AND “neoplasms” OR “breast neoplasms” AND “therapy” OR “therapy” OR “treatment” OR “therapeutics” OR “therapeutics” OR “taxanes” OR “hand-foot syndrome” OR “hand-foot” AND “syndrome” OR “hand-foot syndrome” OR “hand” AND “foot” AND “syndrome” OR “hand foot syndrome” AND “quality of life” OR

Tabela 1. Descrição dos artigos selecionados

Autor, ano	N	Idade média	Desenho	Qualidade da evidência
McCarthy et al., 2014 ¹³	53	54,8	Ensaio controlado randomizado	Alta
Scotté et al., 2005 ¹⁴	45	65	Caso-controle	Moderada
von Gruenigen et al., 2010 ¹⁵	34	64	Duplo-cego, randomizado, ensaio clínico controlado	Alta
Zhao et al., 2014 ¹⁶	100	36-78	Duplo-cego, randomizado e controlado	Alta
Hofheinz et al. 2015 ¹⁷	152	31-88	Estudo clínico randomizado fase III	Alta
Ren et al., 2015 ¹⁸	871	51,8-52,0	Estudo controlado randomizado	Alta
Yoshimoto et al., 2010 ¹⁹	78	55,0 -55,6	Estudo retrospectivo	Moderada
Kawaguchi et al. 2011 ²⁰	993	Não informou	Estudo observacional retrospectivo	Moderada
Dalenc et al., 2018 ²¹	70	70	Estudo controlado randomizado	Alta
Bardia et al., 2006 ²²	5	54,2	Série de casos	Baixa
Farhat et al., 2008 ²³	5	60,2	Série de casos	Baixa
Kara et al., 2006 ²⁴	5	51,2	Série de casos	Baixa
Chew et al., 2009 ²⁵	4	51	Série de casos	Baixa
Wang et al., 2016 ²⁶	3	47-85	Série de casos	Baixa
Corazza et al., 2014 ²⁷	1	60	Relato de caso	Baixa
Richards et al., 2012 ²⁸	1	66	Relato de caso	Baixa
Housholder et al., 2012 ²⁹	1	63	Relato de caso	Baixa
Ozkol et al., 2016 ³⁰	1	24	Relato de caso	Baixa
Sauter et al., 2007 ³¹	1	76	Relato de caso	Baixa
Akoglu et al., 2014 ³²	1	52	Relato de caso	Baixa
Braghiroli et al., 2017 ³³	1	73	Relato de caso	Baixa
Jung et al., 2015 ³⁴	1	43	Relato de caso	Baixa
Qiao et al., 2012 ³⁵	1	59	Relato de caso	Baixa
Kato et al., 2004 ³⁶	1	70	Relato de caso	Baixa
Gurumurthi et al., 2013 ³⁷	1	52	Relato de caso	Baixa
Hoesly et al, 2011 ³⁸	1	61	Relato de caso	Baixa
Jain et al., 2012 ³⁹	1	45	Relato de caso	Baixa
Assi et al., 2013 ⁴⁰	1	72	Relato de caso	Baixa
Simão et al. 2012 ⁴¹	1	37	Relato de caso	Baixa

“quality” AND “life”. **Pesquisa 3** “quality of life” AND “breast neoplasms” OR “breast” AND “neoplasms” OR “breast neoplasms” “hand-foot syndrome” OR “hand-foot” AND “syndrome” OR “hand-foot syndrome” OR “hand” AND “foot” AND “syndrome” OR “hand foot syndrome” AND “quality of life” OR “quality” AND “life” OR “quality of life” AND “breast neoplasms” OR “breast” AND “neoplasms”. **Pesquisa 4** “breast neoplasms” “onychomycosis” AND “taxanes” AND “breast neoplasms” AND “onychomycosis” AND “Hand-foot syndrome” AND “mycosis” AND “taxanes” AND “breast neoplasms” AND “mycosis” AND “paclitaxel” AND “breast neoplasms” AND “mycosis” AND “Hand-foot syndrome” AND “mycosis” AND “paclitaxel” AND “Hand-foot syndrome” AND “onychomycosis” AND “taxanes” AND “breast neoplasms” AND “onychomycosis”. **Pesquisa 5** “Hand-foot syndrome” AND “mycosis” AND “taxanes” AND “breast neoplasms” AND “mycosis” AND “paclitaxel” AND “breast neoplasms” AND “mycosis” AND “Hand-foot syndrome” AND “mycosis” AND “paclitaxel” AND “Hand-foot syndrome”.

A coleta de dados foi realizada em formulário eletrônico elaborado para esse fim, contendo as seguintes variáveis: autores do estudo e ano de publicação, país de realização do estudo, desenho do estudo, tipo de medicamento utilizado pelo paciente, número de pacientes estudados e resultados. Os estudos foram analisados e classificados segundo a hierarquia dos níveis de evidência *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations* (GRADE)⁴².

A confiabilidade entre os examinadores foi mensurada com a função kappa⁴³. Os cálculos resultaram em um valor de Kappa de 0,9 cujo resultado é considerado excelente.

RESULTADOS

Com base nas estratégias definidas para a busca, foram identificadas 483 publicações, das quais 417 foram excluídas pelos revisores após a leitura dos títulos e resumos, permanecendo 66 artigos.

Depois de removidas as duplicatas (n=22), os 44 artigos remanescentes foram avaliados em etapas, excluindo as revisões, estudos não relacionados com a síndrome mão-pé e estudos sem acesso na íntegra (resumos), e ainda aqueles que não se enquadravam aos objetivos propostos para o estudo, possibilitando a inclusão de 29 estudos com um total de 2.433 pacientes (Figura 1).

Os estudos dispersaram em vários periódicos com publicações por meio de ensaio clínico randomizado (n=6; 20,69%); caso-controle (n=1; 3,45%); estudo observacional retrospectivo (n=2; 6,90%); série de casos

(n=5; 17,24%) e relatos de casos (n=15; 51,72%). Não foram encontrados estudos qualitativos avaliando a percepção das pessoas acometidas por síndrome mão-pé ou estudos com aprofundamento da causa dessa reação adversa. A Ásia foi o continente de origem da maioria dos artigos incluídos na pesquisa (n=13; 44,83%) com contribuições do Japão (n=3; 10,34%), China (n=3; 10,34%), Índia (n=3; 10,34%), Líbano (n= 2; 6,90%) e Turquia (n=2; 6,90%); seguido da Europa (n=7; 24,14%), com contribuições da Alemanha (n= 3; 10,34%), Inglaterra (n=1; 3,45%), Itália (n=1; 3,45%) e França (n=2; 6,90%); América do Norte, com contribuições dos Estados Unidos (n=6; 20,69%); e Oceania e América do Sul, cujas contribuições foram Austrália (n=1; 3,45%) e Brasil (n=2; 6,90%), equivalente a 10,34%. Não houve artigo selecionado de países da África.

A maioria dos estudos (24; 82,76%) foi publicada entre os anos de 2010 e 2017.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A Tabela 1 mostra as características dos artigos incluídos quanto ao desenho do estudo, o número de participantes e sua média de idade, além do nível de evidência dos artigos que integram esta revisão. A classificação da evidência foi realizada de acordo com a qualidade do estudo e os riscos de vieses. Entre esses estudos, estão contempladas as publicações relacionadas à prevenção e ao tratamento da síndrome mão-pé com estudos bem delineados e dentro dos critérios estabelecidos para investigação científica. A seguir, seguem os subtítulos desses artigos e os seus respectivos resultados.

CRIOTERAPIA NA PREVENÇÃO DA TOXICIDADE EM UNHAS E MÃOS INDUZIDA POR DOCETAXEL

Dois estudos compararam a efetividade da crioterapia nas mãos de pacientes com toxicidade em unhas induzida por docetaxel. No primeiro estudo¹³, os pesquisadores demonstraram o uso de luvas gelatinosas congeladas para prevenção de toxicidade de unhas em mãos, induzida por docetaxel em pacientes com câncer. Dos 53 participantes do estudo, em virtude da alta taxa de desconforto durante o uso das luvas, apenas 21 apresentaram dados suficientes para avaliação. Ao realizar as análises, nenhum participante demonstrou diferença na toxicidade entre mãos enluvadas e não enluvadas. A crioterapia não pareceu reduzir a incidência, a gravidade e o tempo para toxicidade cutânea induzida por docetaxel.

No segundo estudo¹⁴, os 45 pacientes que usaram a luva congelada foram avaliados quanto à onicólise e à toxicidade cutânea. A onicólise variou de 89% versus 49% (grau 0) e de 11% a 51% (grau 1 a 2), respectivamente. Os resultados encontrados foram significativos na mão protegida pela luva congelada em comparação com a mão

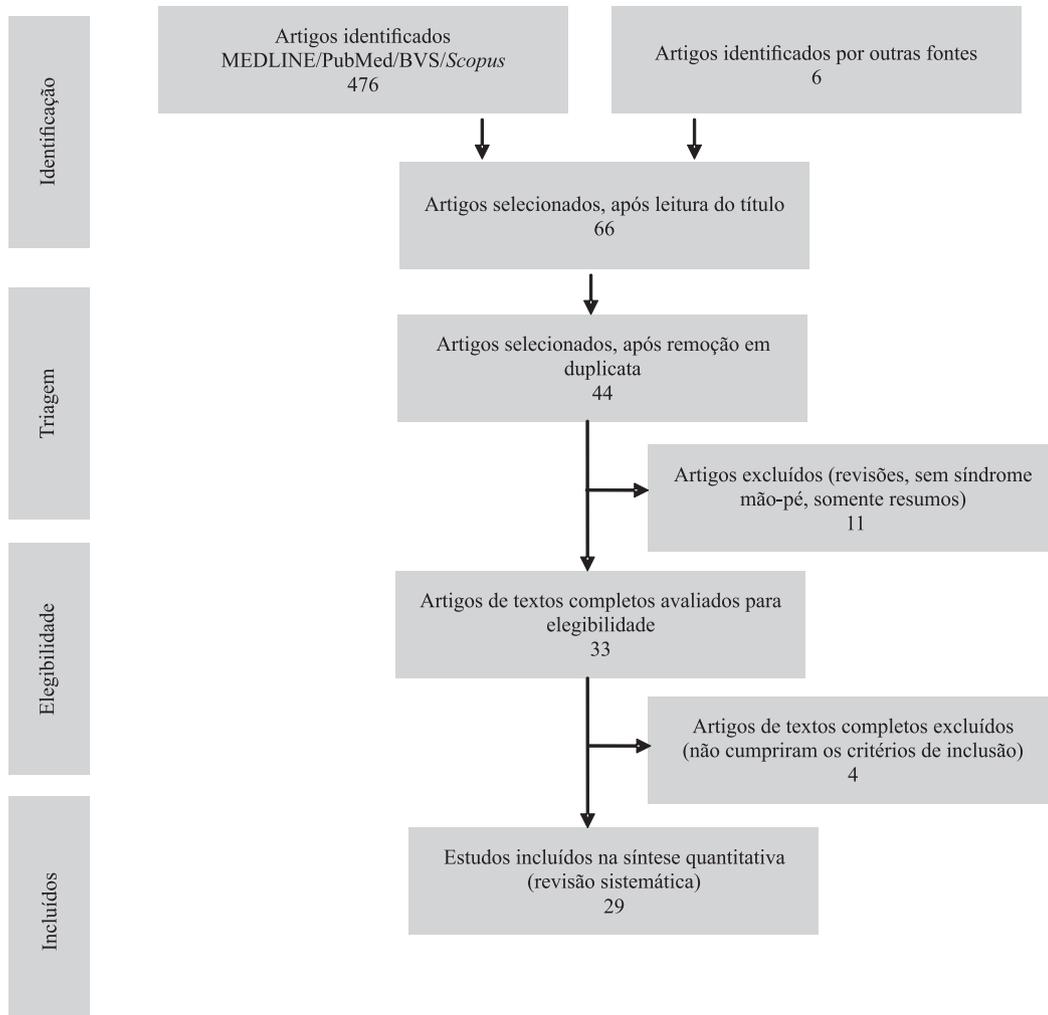


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos nas diferentes fases da revisão sistemática

controle ($p < 0,0001$). Ocorreu uma toxicidade da pele de 73% versus 41% (grau 0) e de 27% versus 59% (grau 1 a 2), respectivamente. O tempo mediano para a ocorrência de toxicidade de unha e pele não foram significativos na comparação entre a mão protegida por luva congelada em relação ao controle (106 versus 58 dias para toxicidade ungueal; 57 versus 58 dias para toxicidade cutânea).

PREVENÇÃO DA SÍNDROME MÃO-PÉ INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA COM USO DA PIRIDOXINA

Dois estudos avaliaram o uso da piridoxina na prevenção da síndrome mão-pé. No primeiro estudo¹⁵, randomizado e duplo-cego, os pesquisadores compararam a piridoxina com placebo na prevenção de síndrome mão-pé induzida por doxorubicina lipossomal peguilada. Os participantes do estudo foram estratificados pelo diagnóstico do câncer: ovário, mama e endométrio, e randomizados em grupo A ($n=18$) e grupo B ($n=16$). Os do grupo A receberam piridoxina duas vezes ao dia e os participantes do grupo B, placebo em dias alternados

associado à educação em saúde relacionada à síndrome mão-pé. O estudo concluiu que o uso da piridoxina 100 mg duas vezes ao dia em dias alternados não impediu o surgimento da síndrome mão-pé.

No segundo estudo¹⁶, o objetivo foi observar o efeito de “Tao-hong-si-wu-Tang”, uma preparação utilizada na medicina tradicional chinesa, comparada com piridoxina em pacientes que apresentaram síndrome mão-pé induzida por capecitabina, sorafenibe e gefitinibe, utilizados no tratamento do tumor gástrico, pulmão, mama e câncer retal. A preparação “Tao-hong-si-wu-Tang” era composta por Taoren (Semen Persicae) 30 g, Honghua (Flos Carthami) 30 g, Shudihuang (Radix Rehmanniae Praepara-ta) 30 g, Danggui (Radix Angélica Sinensis) 30 g, Chuanxiong (Rhizoma Chuanxiong) 15 g, Baishao (Radix Paeoniae Alba) 15 g, Guizhi (Ramulus Cinnamomi) 15g, Chuanniuxi (Radix Cyathulae) 15 g, Gancao (Radix Glycyrrhizae) 6 g e Dazao (Fructus Jujubae) três peças. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos A e B.

Os participantes do grupo A receberam a decoção de “Tao-hong-si-wu-Tang”, encharcando as mãos e os pés por 30 minutos uma vez ao dia. O grupo B recebeu 100 mg de piridoxina por via oral, duas vezes ao dia. Após um tratamento de duas semanas, o efeito terapêutico foi avaliado pelos pesquisadores, baseando-se em três sintomas principais: dor, ulceração e atrofia muscular. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao alívio da dor e melhora da vida cotidiana ($p < 0,01$). Após as duas semanas de tratamento, a taxa efetiva foi de 88,3% no grupo A, e maior que 50% no grupo B. Concluiu-se com este estudo que a decoção de “Tao-hong-si-wu-Tang” modificada é efetiva no tratamento de pacientes com síndrome mão-pé.

USO DE UREIA NA PREVENÇÃO DA SÍNDROME MÃO-PÉ

Dois estudos analisaram o uso de ureia na prevenção da síndrome mão-pé. Um deles comparou o uso de creme mapisal *versus* creme de ureia para profilaxia de síndrome mão-pé associada à capecitabina¹⁷. O produto mapisal é uma pomada contendo uma grande variedade de antioxidantes e extratos de óleos nutritivos. O estudo justifica o uso de antioxidantes considerando que, durante a manifestação da síndrome mão-pé, ocorre um declínio na capacidade antioxidante da pele¹⁷. Trata-se de um estudo randomizado de fase III, em que 152 pacientes foram avaliados e, destes, 47 desenvolveram síndrome mão-pé; 39,5% foram pacientes em uso de mapisal e 22,4% em uso de ureia a 10%. Os autores concluíram que o uso de creme de ureia 10% para prevenção de síndrome mão-pé é superior ao uso do creme mapisal.

O estudo randomizado e aberto de Ren et al.¹⁸ avaliou o benefício do creme à base de ureia na profilaxia da reação cutânea mão-pé induzida pelo sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado, no qual 871 pacientes foram tratados com 10% de creme à base de ureia três vezes ao dia, associado aos cuidados usuais ($n=439$), ou somente os cuidados usuais de suporte excluindo todos os cremes ($n=432$). A avaliação da síndrome mão-pé foi feita a cada duas semanas até a 14ª semana. Uma vez que a síndrome ocorreu, os pacientes receberam qualquer creme, incluindo o creme à base de ureia.

Esse estudo¹⁸ utilizou um sistema de classificação modificado específico para sintomas de síndrome mão-pé para interpretação dos resultados. De acordo com a classificação proposta, a escala Grau 1 é descrita como: entorpecimento, disestesia e/ou parestesia, formigamento, edema sem dor ou eritema das mãos e/ou pés e/ou desconforto, o que não interrompe atividades normais; Grau 2: eritema doloroso e edema das mãos e/ou pés e/ou desconforto que afetam as atividades do paciente; e Grau 3: descamação úmida, ulceração, bolhas ou dor nas mãos e/ou pés e/ou desconforto, que faz com que o paciente não

possa trabalhar ou realizar atividades da vida diária. Após 12 semanas, a incidência de síndrome mão-pé em qualquer grau induzida por sorafenibe foi menor, com significância estatística no grupo que usou o creme à base de ureia *versus* o grupo de pacientes que receberam os cuidados de suporte apenas (56,0% *versus* 73,6%, respectivamente; *odds ratio* [OR], 0,457, 95% IC, 0,344-0,608; $p < 0,001$); assim como a incidência de grau ≥ 2 *hand-foot skin reaction* (20,7% *versus* 29,2%, respectivamente; OR, 0,635; 95% IC, 0,466 a 0,866; $p = 0,004$).

PIRIDOXINA E UREIA: PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Um estudo avaliou o uso de piridoxina para profilaxia da síndrome mão-pé entre 38 pacientes com câncer de mama metastático em uso de capecitabina¹⁹ e comparou com dados históricos de 40 pacientes tratados com capecitabina e sem uso da piridoxina.

Os autores mostraram que o uso de piridoxina pode reduzir o risco de desenvolver síndrome mão-pé de alto grau ($p < 0,01$). Os pesquisadores avaliaram também o uso do creme de ureia, aplicada na primeira aparição de síndrome mão-pé, e mostraram que a pomada de ureia parece reduzir tanto a probabilidade de desenvolver a síndrome mão-pé como impede a exacerbação para um grau mais grave.

USO DE BLOQUEADORES H2 ASSOCIADOS A TAXOIDES E INCIDÊNCIA DE SÍNDROME MÃO-PÉ

Kawaguchi et al.²⁰ incluíram 993 pacientes de 20 instituições a fim de avaliar o uso de bloqueadores H2 (ranitidina, lafutidina) em pacientes em uso de docetaxel, avaliando a síndrome mão-pé. O efeito inibitório dos antagonistas dos receptores H2 associados com docetaxel aumentaram a incidência da toxicidade cutânea de síndrome mão-pé grau 2 e eritema facial. Isso foi demonstrado por duas análises de regressão logística multivariada. A lafutidina influenciou mais a incidência de síndrome mão-pé e eritema facial. A ranitidina apresentou uma menor influência, embora mantivesse resultado significativo sobre a incidência de síndrome mão-pé e eritema facial (OR 2,58; $p = 0,029$). Isso é explicado porque a depuração do docetaxel é mediada pela isoenzima CYP3A4 cujo sítio ativo é inibido por inibidores H2 do tipo da ranitidina, aumentando assim a incidência de síndrome mão-pé.

HIDROTERAPIA: TRATAMENTO DE SÍNDROME MÃO-PÉ PERSISTENTE APÓS QUIMIOTERAPIA

Estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico e controlado, realizado por Dalenc et al.²¹, aplicou a hidroterapia em pacientes após o tratamento do câncer de mama não metastático. No estudo, foi investigada a

eficácia da hidroterapia como tratamento de suporte para o manejo de reações adversas dermatológicas persistentes e duradouras, induzidas por terapia neoadjuvante.

Dois grupos de pacientes foram randomizados. Adotaram-se como critérios de inclusão mulheres com idade ≥ 18 anos, em remissão completa após tratamento combinado com quimioterapia neoadjuvante (paclitaxel e docetaxel), cirurgia (incluindo cirurgia conservadora ou mastectomia com dissecação linfonodal axilar ou sentinela) e radioterapia para tratamento de carcinoma de mama infiltrante receptor de estrogênio e progesterona positivo e HER2 negativo. As mulheres também deveriam estar em terapia hormonal adjuvante com um inibidor da aromatase ou tamoxifeno, com ou sem agonista do hormônio liberador de hormônio luteinizante. Os pacientes deveriam, ainda, apresentar pelo menos dois eventos adversos dermatológicos graduados ≥ 1 usando o NCI-CTCAE versão 4.02: pele seca, perda de unha, dor, prurido, hiperpigmentação da pele, endurecimento da pele, dermatite de radiação e linfedema. Todos foram incluídos dentro de uma janela de uma a cinco semanas após o término da radioterapia.

O grupo-controle (n=33) recebeu os cuidados de suporte de rotina e o grupo de tratamento (n=35) recebeu três semanas de hidroterapia específica. O tratamento com a hidroterapia consistiu de um regime alternativo de cuidados diários incluindo: (1) banhos durante 20 minutos no máximo, à temperatura de 34° C para proporcionar um efeito emoliente e anti-inflamatório; (2) banho de chuveiro durante 5 minutos para facilitar a remoção de escamas amolecidas durante o banho, seguido de pulverização com água termal e névoa, a fim de melhorar os efeitos antipruriginosos e calmantes do tratamento térmico; (3) ingestão oral de água termal e associada a todos os tratamentos térmicos; (4) envolvimento da pele com uma espessa camada de filme emoliente e oclusiva para melhorar a hidratação da pele; (5) massagens específicas realizadas por um fisioterapeuta para amaciar a pele e o tecido cicatricial e assim reduzir o edema e também linfedema pós-operatório; (6) cuidado estético em uma oficina de maquiagem por um especialista para aprender a esconder cicatrizes corporais e faciais e marcas persistentes na pele.

A maioria dos itens avaliados apresentou resultados significativos no grupo de intervenção com hidroterapia *versus* o grupo-controle conforme descrito: qualidade de vida em relação ao câncer de mama ($p=0,0001$); qualidade de vida dermatológica ($p=0,0015$), reações adversas ($p=0,0044$) e imagem corporal ($p=0,0139$).

A seguir, serão apresentados 15 relatos e cinco séries de casos que incluíram a ocorrência da síndrome mão-pé em pacientes em uso de quimioterapia. Na Tabela 2, estão

contempladas publicações com indicadores que auxiliam o profissional a identificar a síndrome mão-pé e o perfil do agente indutor e, na Tabela 3, as publicações relacionadas às estratégias de tratamento.

SÉRIES E RELATOS DE CASOS

Em uma das séries²², os pesquisadores observaram o evento da síndrome mão-pé em cinco pacientes após o uso de doxorrubicina e ciclofosfamida, seguido de um taxoide em dose densa²² cujo tratamento necessitou do uso de pegfilgrastim. Entre os casos, destacou-se o de uma paciente em tratamento para o câncer de mama. A paciente desenvolveu síndrome mão-pé após dois dias da primeira dose de paclitaxel. Iniciou com uma sensação de formigamento e queimação nas palmas das mãos e nos calcanhares, em ambos os lados do corpo, posteriormente evoluindo com descamação, rachaduras na pele e bolhas nos pés, assim como o edema. A maioria das lesões recuperou após oito semanas. Uma segunda paciente desenvolveu vermelhidão, sensibilidade e rachaduras envolvendo mãos e pés, mesmo com suporte e uso de bolsa de gelo nas mãos e pés durante as infusões da quimioterapia.

Farhat et al.²³ relataram cinco casos de pacientes que desenvolveram síndrome mão-pé em tratamento com docetaxel. Em todos os casos, a conduta foi a interrupção do tratamento com docetaxel.

Em outros cinco casos²⁴ de pacientes com câncer de mama metastático em tratamento com capecitabina e docetaxel que desenvolveram síndrome mão-pé, o tratamento de escolha foi a vitamina E com resolução das manifestações da síndrome em todos os casos²⁴.

Chew e Chuen²⁵ relataram quatro casos de pacientes que apresentaram reações cutâneas após tratamento semanal com docetaxel. Uma das pacientes recebeu como tratamento creme de hidrocortisona, cloxacilina oral e aconselhamento para compressas frias no local das lesões; outra paciente tratou com cloxacilina oral e pomada de mupirocina; a terceira paciente tratou com creme de propionato de clobetasol e a quarta recebeu a combinação de dipropionato de betametasona a 0,05%, clotrimazol a 1% e sulfato de gentamicina a 0,1%. Todas as pacientes prosseguiram com a quimioterapia com melhora da reação cutânea.

Na série publicada por Wang et al.²⁶, três mulheres desenvolveram erupções cutâneas nas mãos e pés durante o tratamento quimioterápico. Achados de exames físicos sugeriram infecção por tinea, uma vez que se espalharam para palmas das mãos e plantas dos pés, com borda eritematosa, escamosa e progressiva, seguida de espessamento e descoloração das unhas, sugestivos de onicomicose. Essas pacientes foram submetidas a exames

Tabela 2. Descrição dos indicadores da síndrome mão-pé

Autor, ano	Sinais e sintomas	Localização no corpo	Medicamento indutor
Bardia et al., 2006 ²²	Formigamento, queimação, vermelhidão, perda da sensibilidade, rachaduras e descamação; edema e bolhas	Palmas das mãos e dos calcanhares; bolhas nos pés	ACT (paclitaxel); ACT (docetaxel); docetaxel
Farhat et al., 2008 ²³	Prurido intenso, queimação, edema e eritema facial e pescoço. Eritema cutâneo e ardor com descamação	Palmas das mãos e sola dos pés; face e pescoço	FEC (fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida) e docetaxel; ACT (docetaxel) e filgrastima
Kara et al., 2006 ²⁴	Lesões cutâneas descamativas	Pele, mão e unhas	Docetaxel, capecitabina e ácido zoledrônico
Chew e Chuen, 2009 ²⁵	Placa eritematosa, dor, ardor e formação de bolhas; comichão, lesões eritematosas com descamação	Dorso e punhos das mãos	Docetaxel; docetaxel+ carboplatina; docetaxel+ capecitabina; doxorubicina lipossômica
Wang et al., 2016 ²⁶	Descamação, dor e prurido e eritema; fissuras, rachaduras e sangramento de áreas acometidas; pápulas eritematosas; lesão ungueal	Dedos, mãos e pés; tornozelos e pernas; unhas espessas, escuras e/ou amareladas	ACT (paclitaxel); capecitabina; doxorubicina lipossômica
Corazza et al., 2014 ²⁷	Múltiplas placas e manchas; dor, ardência, edema, eritema, hiperpigmentação	Dorso e palma das mãos; dorso e superfície lateral dos pés, axilas e lado interno das coxas	Docetaxel
Richards et al., 2012 ²⁸	Eritema, edema, dor e perda da sensibilidade	Pele das mãos e pés	Paclitaxel
Housholder et al., 2012 ²⁹	Erupção, prurido, dor, edema, telangiectasias e cutículas eriçadas	Dorso das mãos, unhas proximais e cutículas	Paclitaxel
Ozkol et al., 2016 ³⁰	Eritema, dor, edema, hiperpigmentação e descamação	Palma das mãos, planta dos pés, face e pescoço	Docetaxel
Sauter et al., 2007 ³¹	Parestesia, edema, dor, bolhas, ulceração	Pontas dos dedos distais da mão	Capecitabina
Braghioli et al., 2017 ³³	Edema, eritema, descamação, ulceração, vesicopústulas e sensação de queimação	Mãos, punhos, pernas e pés	Trastuzumabe e paclitaxel
Jung et al., 2015 ³⁴	Formigamento, prurido, eritema, dor, erupção maculopapular, erosões e lesões na pele infraesternal	Pontas dos dedos das mãos e planta dorsal e medial do pé direito; cotovelos e braços, costas e coxa dorsal	Doxorubicina peguilato
Qiao et al., 2012 ³⁵	Eritema, edema e dor em lesões na pele infraesternal	Palmas das mãos e solas dos pés	Capecitabina
Katoh et al., 2004 ³⁶	Dor, formigamento, eritema, edema	Mãos, planta dos pés e rosto	Docetaxel
Gurumurthi et al., 2013 ³⁷	Lesões, dor, eritema, formigamento, edema	Pele, palmas das mãos, sola dos pés	Docetaxel

Tabela 3. Estratégias de tratamento medicamentoso para síndrome mão-pé

Autor, ano	Tratamento proposto	Desfecho
Bardia et al., 2006 ²²	Analgésicos e curativos úmidos; bolsas de gelo	Lesões de pele foram recuperadas em 8 semanas
Corazza et al., 2014 ²⁷	Multivitamínico EV, emoliente tópico e esteroide tópico	Sintomas começaram a desaparecer quatro dias após o início do tratamento
Richards et al., 2012 ²⁸	Sulfadiazina de prata tópica para áreas abertas da ferida, triancinolona e emoliência	Um mês após a conclusão do regime de paclitaxel ocorreu a resolução das placas
Housholder et al., 2012 ²⁹	Pomada de propionato de clobetasol; duas vezes ao dia em ambas as mãos	Erupção melhorou em 1 mês com o uso de pomada
Ozkol et al., 2016 ³⁰	1- Prednisolona 40 mg/dia (1-4 dias) 2- Feniramina 22,75 mg/mL/dia, 4x dia (2-4 dias) 3- Furoato de mometasona tópico, 2x dia (3-10 dias) 4- Ureia tópico 2x dia (4-10 dias)	No 7º dia de tratamento, o edema e o eritema diminuíram
Sauter et al., 2007 ³¹	Ligaduras de gaze com fucidina	Cicatrização local completa
Akoglu et al., 2014 ³²	Esteroides tópicos, piridoxina oral (250 mg/dia); elevação das extremidades durante a infusão e aplicação de compressa fria	As lesões regrediram por completo após 1 semana; sintomas de disestesia mantiveram
Braghiroli et al., 2017 ³³	Suspensão da quimioterapia e administração de opioides e prednisona (0,5 mg / kg) além de compressas de permanganato de potássio e aplicação de curativo oclusivo com fludroxicortide	Após cinco dias ocorreu melhora significativa da dor e das lesões
Jung et al., 2015 ³⁴	Antioxidante (Mapisal®) - 3x dia, durante 3 dias	Os sintomas passaram de grau 3 para graus 1-2. As lesões da pele infraesternal desapareceram após 1 semana do tratamento local
Qiao et al., 2012 ³⁵	Ureia tópico	Os sintomas passaram de grau 3 para graus 1-2. As lesões da pele infraesternal desapareceram após 1 semana do tratamento local
Gurumurthi et al., 2013 ³⁷	Esteroides parenterais	Os sintomas foram resolvidos após quatro dias e o regime de quimioterapia
Hoesly et al., 2011 ³⁸	Creme de fluocinonida 0,05%; creme de lactato de amônio 12%; pomada de mupirocina, creme econazol e ciprofloxacina oral. O uso da ciprofloxacina foi por conta de uma suspeita clínica de superinfecção cutânea e história de paroníquia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A superinfecção por <i>Pseudomonas spp.</i> pós síndrome mão-pé foi considerada a fonte mais provável de sepse, embora os resultados das hemoculturas permanecessem negativos. Apesar da antibioticoterapia endovenosa de amplo espectro e medidas agressivas de ressuscitação, a paciente morreu em menos de 24 horas
Jain et al., 2012 ³⁹	Emolientes e analgésicos	O tratamento sintomático da síndrome mão-pé foi satisfatório e os ciclos adicionais de docetaxel foram continuados no intervalo usual sem agravamento adicional das lesões
Assi et al., 2013 ⁴⁰	Instrução para usar mangas compridas e cobrir as áreas expostas ao sol do rosto e pescoço, seguido de aplicação de protetor solar e cremes hidratantes	Ocorreu melhora após 1 semana e o tratamento quimioterápico reestabelecido como planejado. Os sintomas da pele estabilizaram e diminuíram em tamanho
Simão et al., 2012 ⁴¹	Creme de <i>aloe vera</i> 3x ao dia	Regressão da síndrome mão-pé em 10 dias após o início do tratamento; melhora da qualidade de vida e retomada do tratamento quimioterápico

laboratoriais para análise micológica das lesões. Nos três casos, no exame direto para fungos, observaram-se hifas ramificadas e, na cultura do material de duas das pacientes, houve crescimento de *Trichophyton rubrum*. As pacientes foram tratadas com antifúngicos: terbinafina, econazol e fluconazol. Essa conduta permitiu a continuidade do tratamento quimioterápico. Para os autores, é importante diagnosticar os casos de infecções fúngicas associadas à síndrome mão-pé, a fim de orientar o tratamento adequado.

Os relatos de casos incluíram 15 pacientes²⁷⁻⁴¹ que desenvolveram síndrome mão-pé. Dez pacientes receberam tratamento à base de taxanos (docetaxel ou paclitaxel); a capecitabina estava presente no tratamento de quatro desses pacientes. A conduta predominante nos casos foi a suspensão da infusão da quimioterapia, seguido do uso de corticosteroides tópicos, piridoxina oral, sulfadiazina de prata, creme à base de ureia e de *aloe vera*. Também foram citados o uso de compressas frias e a elevação das extremidades durante a infusão na tentativa de aumentar a tolerância da quimioterapia e impedir a indução da síndrome mão-pé.

DISCUSSÃO

A identificação da síndrome mão-pé passa despercebida por vários profissionais da equipe. Os pacientes apresentam sinais e sintomas, como disestesia, sensação de formigamento, queimação, dor, eritema, edema, descamação da pele, seguida da formação de bolhas com dor e prurido que, após descontinuada, abrem lesões. Geralmente, ocorrem nas mãos e pés, no entanto, outras partes do corpo também podem ser acometidas, como pescoço, axilas, espaço intraesterno, virilhas, pernas, tórax e tronco²⁷. Entre vários fármacos indutores da síndrome mão-pé, nesta revisão, os taxanes foram contemplados em 50% das publicações de relatos de casos.

Nos 29 estudos identificados nesta revisão sistemática, n=26 (90%) apresentaram alternativas de tratamento e/ou prevenção, tanto farmacológico como não farmacológico, para pacientes acometidos com a síndrome mão-pé^{15-20,22-32}. A maioria dos manejos para tratamento da síndrome mão-pé publicados foi de relatos de casos. Nas opções de tratamento com o uso de fármacos, a posologia, a duração do tratamento e o desfecho variaram muito entre os estudos.

A crioterapia, no estudo de Scott et al.¹⁴, apresentou eficácia na prevenção da síndrome mão-pé, visto que, quando aplicada em certas áreas-alvo, como as mãos, promove vasoconstrição, que favorece à redução dos agentes tóxicos no sítio tratado⁴⁴. Esta também foi apresentada nos relatos das séries de casos, embora a aplicação nas áreas afetadas pela síndrome mão-pé

tenha sido realizada com *bolsa de gelo*²². O gelo, além de promover vasoconstrição, tem ação anti-inflamatória e reduz também o edema, pois facilita a oxigenação celular, contribuindo com redução da dor⁴⁴.

O uso da piridoxina (vitamina B6) na prevenção da síndrome mão-pé demonstrou resultados controversos. von Gruenigen et al.¹⁵ demonstraram que o uso de piridoxina não foi eficaz na prevenção da síndrome mão-pé, enquanto Yoshimoto et al.¹⁹ defenderam que a piridoxina pode ser eficaz para graus mais graves quando associada ao uso de capecitabina.

O creme de ureia, nos estudos avaliados, demonstrou eficácia tanto na prevenção^{19,20} quanto no tratamento da síndrome mão-pé²¹. A ureia está entre os ativos que permitem a hidratação efetiva da pele; ou seja, é uma substância umectante. E essa propriedade lhe confere a capacidade de absorver a água do tecido⁴⁵. Dessa forma, promove uma barreira epidérmica com atividade regenerativa e protetora contra agressores que promoveriam o ressecamento da pele. Tem efeito queratolítico em altas concentrações ($\geq 20\%$), por meio da interação com os corneócitos epidérmicos. E, além disso, tem a característica de permear outras substâncias ativas⁴⁵.

A hidroterapia foi uma estratégia não farmacológica que apresentou bons resultados no tratamento da síndrome mão-pé²³. Os benefícios encontrados com a hidroterapia incluíram ação anti-inflamatória, emoliência e hidratação.

Das publicações, n=20 (69%) apresentaram resultados na forma de série e de relatos de casos. Em uma das séries de casos²⁶, os autores apresentaram a vitamina E como alternativa para tratamento com desfecho significativo. Acredita-se que sua ação esteja relacionada com suas propriedades antioxidantes, prevenindo a peroxidação de lipídeos, resultando em membranas celulares mais estáveis²⁶.

O uso de analgésicos foi mencionado para alívio da dor na síndrome mão-pé. Os analgésicos da classe dos anti-inflamatórios não esteroides são bastante utilizados na prática clínica. A sua ação analgésica se relaciona com a inibição de prostaglandinas, substâncias que sensibilizam nociceptores cujo bloqueio promove analgesia⁴⁶. Para os casos mais graves, descritos nos relatos de casos, foram utilizados anti-inflamatórios esteroides da classe dos glicocorticoides (prednisolona, mometasona, dexametasona e triancinolona). Esses agentes terapêuticos apresentam um grande potencial anti-inflamatório.

Ainda dessa classe terapêutica, o uso de clobetasol foi mencionado em um dos relatos³¹ como alternativa para tratamento com resolução dos sintomas após um mês de uso. Entre eles, o fludoxicortide e o clobetasol foram administrados usando a técnica de curativos oclusivos.

A sulfadiazina de prata também foi citada no tratamento da síndrome mão-pé em um dos casos. Neste, o paciente apresentava feridas abertas cuja ação bactericida foi evidenciada com sucesso³⁰. O uso de antimicrobianos tem a intenção de prevenir complicações nas lesões, embora sejam raras, como as infecções por estafilococos ou bactérias gram-negativas, ou ainda de erisipela com risco de sepse⁴⁷. Outros antimicrobianos como a cloxalina oral e a gentamicina a 0,1% foram utilizados e citados nos relatos de casos.

O ressecamento da pele também é comum em paciente em uso de quimioterápico. Nesta revisão, o uso de cremes hidratantes e emolientes foram apresentados como coadjuvantes das condutas para tratamento^{28-30,40,41}. A hidratação da pele é essencial em qualquer circunstância, portanto, é imprescindível o uso de hidratantes tanto na prevenção como no tratamento da síndrome mão-pé, pois o ressecamento causa o rompimento da barreira epidérmica e redução da água, aumentando o risco de lesões⁴⁸.

Em um dos relatos de casos, foi apresentado o tratamento com creme à base de *aloe vera* (babosa)⁴¹. A *aloe vera* possui propriedades umectantes, emolientes, anti-inflamatórias, cicatrizantes e regeneradoras de tecidos. Sugere-se que a manose-6-fosfato, principal polissacarídeo presente na *aloe vera*, seja responsável pela propriedade cicatrizante. A cicatrização ocorre pela estimulação direta da atividade dos macrófagos e fibroblastos. A ativação dos fibroblastos aumenta tanto a síntese do colágeno como a de proteoglicanas, promovendo assim a reparação dos tecidos. O mecanismo de ação baseia-se na inibição dos produtos derivados do metabolismo do ácido araquidônico, tais como o tromboxano B, o qual limita a produção de prostaglandina F2a, prevenindo a isquemia dérmica progressiva^{41,49,50}.

A síndrome mão-pé é uma reação adversa muito comum durante o tratamento com agentes quimioterápicos e é um fator preditor de morbidade e mortalidade, uma vez que as lesões são portas de entrada para instalação de microrganismos e, dessa forma, implica em risco de sepse²⁹⁻⁴⁷.

Sabe-se também que a dose acumulada de quimioterápico associada à baixa da imunidade propicia o risco de infecções. Entre as infecções observadas na prática clínica, estão as infecções fúngicas nas unhas das mãos e pés. No entanto, foi encontrado apenas um relato de caso que se referiu à onicolise e uma série de casos que abordou o caso de onicomioses no contexto da síndrome mão-pé²⁷. Após a confirmação da infecção fúngica por meio de exames micológicos realizados com base no raspado de lesão ungueal, o tratamento instituído foi com terbinafina, econazol e fluconazol²⁷.

Esta revisão mostrou um panorama do que é descrito na literatura sobre a síndrome mão-pé inclusive, com a abordagem de infecções fúngicas manifestadas como onicomioses, incluindo aspectos de identificação, prevenção e tratamento da síndrome mão-pé, no entanto, apresentou limitação em relação à qualidade das evidências disponíveis.

Foi realizada uma abordagem de revisão crítica da literatura, com ênfase na contribuição de cada item incluído. Como outras revisões dessa natureza⁵¹, objetivou-se alcançar uma hipótese ainda não explorada pela comunidade científica. No entanto, a presente revisão possui todos os elementos das revisões sistemáticas da literatura como: pergunta de pesquisa, seleção com cegamento por mais de um avaliador, estratégias de busca e critérios de elegibilidade para seleção dos artigos. Ainda assim, apresenta limitações como a impossibilidade de realizar uma metanálise em função da qualidade heterogênea dos estudos selecionados.

Outra limitação foi a inviabilidade de acesso à base de dados europeia Embase como fonte de pesquisa (não disponível gratuitamente) prejudicando o alcance a outros artigos. Portanto, se propõe uma interpretação inovadora para os dados existentes que possibilite ampliar as pesquisas.

CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão apontaram que a síndrome mão-pé implica prejuízo para o tratamento do câncer e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. Evidenciou também que, apesar de ser uma reação experimentada por vários pacientes, é pouco explorada pela comunidade científica. Em função disso, observou-se um número significativo de relatos de casos de pacientes em tratamento para o câncer. Ainda assim, os estudos observacionais e relatos de casos auxiliam a equipe multiprofissional de cuidado oncológico na identificação, prevenção e tratamento da síndrome mão-pé induzida por agentes quimioterápicos. Outro aspecto observado foi a necessidade de considerar as micoses superficiais no contexto da síndrome mão-pé, assim como as estratégias complementares de tratamento. Entretanto, são necessárias novas pesquisas com desenhos metodológicos de qualidade, estudo prospectivo quase experimental e ensaios clínicos randomizados controlados, a fim de estabelecer os estágios em que os pacientes em tratamento com agentes quimioterápicos estão mais sujeitos às infecções causadas por fungos. Estudos desse tipo poderão oferecer evidência científica mais robusta ao tema estudado, com possibilidade de elucidar a etiologia e definir protocolos seguros de tratamento. Protocolos

melhor definidos, como os cuidados pessoais e a educação em saúde, poderiam ser confrontados, para que a síndrome mão-pé possa ser melhor diagnosticada e manejada.

O aparecimento dessa síndrome afeta a qualidade de vida das pacientes, sendo, muitas vezes, limitante das atividades de rotina. Estudos qualitativos e quantitativos precisam ser delineados, no sentido de contribuir com o manejo dos pacientes, compreender a relação da síndrome com a autoestima, com o propósito de estabelecer estratégias para a promoção de saúde em pacientes oncológicos, seja por meio da divulgação de informações, educação em saúde, promoção da saúde e treinamento da equipe multiprofissional envolvida.

CONTRIBUIÇÕES

Paulina Patente Pereira participou do projeto, da coleta de dados, da seleção dos artigos para a revisão, da análise dos dados, redação e análise crítica. Reginaldo dos Santos Pedroso participou do projeto, auxiliou na escolha dos artigos, na análise dos dados, na redação e na análise crítica. Maria Ângela Ribeiro desenhou o estudo, participou do projeto, da concepção e orientação metodológica da pesquisa, da coleta e da seleção dos artigos para a revisão, da análise dos dados, da redação e revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Programa de Residência em Área Profissional da Saúde (PRAPS) do Ministério da Educação (MEC).

REFERÊNCIAS

1. Sullivan R, Pramesh CS, Booth CM. Cancer patients need better care, not just more technology. *Nature*. 2017;549(7672):325-328. doi: <https://doi.org/10.1038/549325a>
2. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. [Internet]. [acesso 2018 dez. 3]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html
3. Allemani C, Coleman MP. Public health surveillance of cancer survival in the United States and worldwide: the contribution of the CONCORD programme. *Cancer*. 2017;123(Suppl 24):4977-4981. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.30854>
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2017. [acesso 2018 dez. 3]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>
5. Anderson RT, Keating KN, Doll HA, et al. The hand-foot skin reaction and quality of life questionnaire: an assessment tool for oncology. *Oncologist*. 2015;20(7):831-8. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0219>
6. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(4):225-34. doi: <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200001040-00004>
7. Zuehlke RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica*. 1974;148(2):90-2. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000251603>
8. Department of Health and Human Services (U.S.), National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 5.0. [Bethesda, Md.]: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017 Nov 27. [cited 2018 Dec 3]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
9. Macedo LT, Lima JP, Santos LV, et al. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1585-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2129-z>
10. Avancini J, Zucchi P. Prevalence of dermatoses in patients referred for evaluation in an outpatient clinic of specialties. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):513-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186640>
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009. 62(10):1006-12. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
12. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). EPOC resources for review authors [Internet]. Oxford: Cochrane; 2017. [cited 2017 July 12]. Available from: <http://epoc.cochrane.org/epoc-specific-resources-review-authors>
13. McCarthy AL, Shaban RZ, Gillespie K, et al. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. *Support Care Cancer*. 2014;22(5):1375-83. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-2095-x>

14. Scotté F, Tourani JM, Banu E, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19): 4424-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.15.651>
15. von Gruenigen V, Frasure H, Fusco N, et al. A double-blind, randomized trial of pyridoxine versus placebo for the prevention of pegylated liposomal doxorubicin-related hand-foot syndrome in gynecologic oncology patients. *Cancer.* 2010;116(20):4735-43. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25262>
16. Zhao C, Chen J, Yu B, et al. Effect of modified Taohongsiwu decoction on patients with chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *J Tradit Chin Med.* 2014;34(1):10-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(14\)60047-9](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(14)60047-9)
17. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, et al. Mapiasal versus urea cream as prophylaxis for capecitabine associated hand-foot syndrome: a randomized phase III trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2444-9. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.4587>
18. Ren Z, Zhu K, Kang H, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on the hand-foot skin reaction associated with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):894-900. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.9651>
19. Yoshimoto N, Yamashita T, Fujita T, et al. Impact of prophylactic pyridoxine on occurrence of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine for advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2010;17(4):298-302. doi: <https://doi.org/10.1007/s12282-009-0171-3>
20. Kawaguchi K, Ishiguro H, Morita S, et al. Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H₂ blockers: a multi-institution survey. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(2):627-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1641-9>
21. Dalenc F, Ribet V, Rossi AB, et al. Efficacy of a global supportive skin care programme with hydrotherapy after non-metastatic breast cancer treatment: a randomised, controlled study. *Eur J. Cancer Care.* 2018;27(1):e12735. doi: <https://doi.org/10.1111/ecc.12735>
22. Bardia A, Loprinzi CL, Goetz MP. Hand-foot syndrome after dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: a case series. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):e18-9. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.1143>
23. Farhat MH, El-Saghir NS, Shamseddine Al. Hand-foot syndrome with docetaxel: a five-case series. *Ann Saudi Med.* 2008;28(5):374-7. *Ann Saudi Med.* 2008 Sep-Oct;28(5):374-377. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2008.374>
24. Kara IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast.* 2006;15(3):414-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.07.007>
25. Chew L, Chuen VS. Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15(1):29-34. doi: <https://doi.org/10.1016/10.1177/1078155208096111>
26. Wang JZ, Cowley A, McLellan BN. Differentiating hand-foot syndrome from tinea in patients receiving chemotherapy. *Acta Oncol.* 2016;55(8):1061-4. doi: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2016.1155739>
27. Corazza M, Minghetti S, Borghi A, et al. Hand-foot syndrome caused by docetaxel with no recurrence after switch to paclitaxel, a different taxane. *Int J Dermatol.* 2014;53(3):e180-2. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05782.x>
28. Richards KN, Ivan D, Rashid RM, et al. Paclitaxel-induced acral erythema. *Arch Dermatol.* 2012;148(11):1333-4. doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.2830>
29. Housholder AL, Adams BB. Chemotherapy-induced acral erythema sparing the palms. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):e116-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.09.031>
30. Ozkol HU, Calka O, Bulut G. Chemotherapy-induced acral erythema with involvement of the face and neck: a case report. *Toxicol Ind Health.* 2016;32(5):791-4. doi: <https://doi.org/10.1177/0748233713511514>
31. Sauter C, Saborowski A, Ockenfels HM. Unilaterale akrale nekrosen als abortivform einer palmoplantaren erythrodysesthesie. *Hautarzt.* 2007;58(7):619-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s00105-006-1227-3>
32. Akoglu G. Docetaxel-induced palmoplantar erythrodysesthesia syndrome and long-lasting multiple nail changes. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(2):225-7. doi: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.129326>
33. Braghiroli CS, Ieiri R, Ocanha JP, et al. Do you know this syndrome? Hand-foot syndrome. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):131-133. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174602>
34. Jung S, Sehouli J, Patzelt A, et al. Influence of mechanical stress on palmoplantar erythrodysesthesia - a case report. *Oncol Res Treat.* 2015;38(1-2):42-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000370343>
35. Qiao J, Fang H. Hand-foot syndrome related to chemotherapy. *CMAJ.* 2012;184(15):E818. doi: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.111309>
36. Katoh M, Kadota M, Nishimura Y. A case of docetaxel-induced erythrodysesthesia. *J Dermatol.* 2004;31:403-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00692.x>

37. Gurumurthi R, Nimmagadda RBV, Mohan S. Docetaxel-induced hand and foot syndrome in a patient with metastatic breast carcinoma. *Indian J Dermatol*. 2013;58(5):380-2. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.117309>
38. Hoesly FJ, Baker SG, Gunawardane ND, et al. Capecitabine-induced hand-foot syndrome complicated by pseudomonal superinfection resulting in bacterial sepsis and death: case report and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2011;147(12):1418-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2011.320>
39. Jain A, Dubashi B. Docetaxel-induced hand foot syndrome: "No dose is a safe dose". *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(2):200-201. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.95534>
40. Assi HA, Ayoub ZA, Jaber SM, et al. Management of Paclitaxel-induced hand-foot syndrome. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(3):215-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000352097>
41. 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>
42. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
43. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med [Internet]*. 2005 May [cited 2018 Dec 3];37(5):360-3. Available from: <https://fammedarchives.blob.core.windows.net/imagesandpdfs/pdfs/FamilyMedicineVol37Issue5Viera360.pdf>
44. Watkins AA, Johnson TV, Shrewsbury AB, et al. Ice packs reduce postoperative midline incision pain and narcotic use: a randomized controlled trial. *J Am Coll Surg*. 2014;219(3):511-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.057>
45. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, et al. The effect of an emollient containing urea, ceramide NP, and lactate on skin barrier structure and function in older people with dry skin. *Pharmacol Physiol* 2016;29:135-147. doi: <https://doi.org/10.1159/000445955>
46. Wannmacher L. Medicamentos de uso corrente no manejo de dor e febre. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012.
47. Janusch M, Fischer M, Marsch HAB, et al. The hand-foot syndrome--a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol*. 2006;16(5):494-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2006.0041>
48. Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):184-94. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000200009>
49. Richardson J, Smith JE, McIntyre M, et al. Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(6):478-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.04.013>
50. Hekmatpou D, Mehrabi F, Rahzani K, et al. The effect of aloe vera clinical trials on prevention and healing of skin wound: a systematic review. *Iran J Med Sci*. 2019;44(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.30476/IJMS.2019.40612>
51. Chan A, Cameron MC, Garden B, et al. A systematic review of patient-reported outcome instruments of dermatologic adverse events associated with targeted cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2231-44. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2564-x>

Recebido em 25/7/2019
Aprovado em 7/11/2019