

Toxicidade dermatológica associada ao uso de quimioterápicos: síndrome mão – pé uma abordagem integrativa

**Dermatological toxicity associated with the use of chemotherapy: hand foot syndrome an
integrative approach**

**Toxicidad dermatológica asociada con el uso de quimioterapias: síndrome de mano-pie un enfoque
integrativo**

Recebido: 12/09/2021 | Revisado: 19/09/2021 | Aceito: 26/09/2021 | Publicado: 27/09/2021

Aislayne Rodrigues Valentim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5629-9123>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: aislayne.rodrigues@gmail.com

Lays Santos Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-7317>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: Layssantosnas@hotmail.com

Gustavo Venicius da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0463-7928>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: gustavovinicius99@hotmail.com

Adão Renato de Jesus Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7166-2392>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: adao_jesus10@hotmail.com

Priscila Laíse dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-1120>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: priscila.laise@gmail.com

Deyse Mirelle Souza Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8310-2448>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: deysemirelle@hotmail.com

Resumo

Objetivou-se identificar na literatura o desenvolvimento da Síndrome Mão-Pé, como efeito adverso à utilização de quimioterápicos. Revisão integrativa realizada nas bases de dados LILACS, BDENF, PubMed e na biblioteca virtual ScienceDirect, nos idiomas português, inglês e espanhol. Ensaio clínico publicado com recorte temporal de 2016 a 2021, centrados no público adulto, foram selecionados e segregados em dois tópicos. As informações foram tabuladas no programa Microsoft Excel® 2010 e processadas a partir de estratégia: média aritmética descritiva simples, frequência absoluta e relativa. Encontrou-se 559 artigos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 20 estudos foram eleitos para compor a amostra final. A classe farmacológica mais elencada como potencializadora da Síndrome Mão Pé (SMP) foi à fluoropirimidinas (80%). Mediante às manifestações clínicas apresentadas na síndrome, impactos negativos perpetuam na rotina dos pacientes, pois a execução das atividades de vida diária é comprometida, para minimizar os danos causados por esta afecção, métodos terapêuticos foram salientados, estes são aplicados para redução de graus da síndrome e melhor qualidade de vida. Em síntese, percebe-se que, a utilização de quimioterápicos melhora o prognóstico oncológico, entretanto acarreta algumas reações adversas recorrentes, dentre estas, a SMP, cujas manifestações não são ameaçadoras à vida, mas as limitações desencadeadas inferem prejuízos no autocuidado e a qualidade de vida torna-se insatisfatória.

Palavras-chave: Câncer; Quimioterapia; Síndrome mão-pé.

Abstract

The objective was to identify the development of Hand-Foot Syndrome in the literature, as an adverse effect of the use of chemotherapy. Integrative review performed in LILACS, BDENF, PubMed and ScienceDirect databases, in Portuguese, English and Spanish. Clinical trials published with a time frame from 2016 to 2021 centered on the adult audience were selected and segregated into two topics. The information was tabulated in Microsoft Excel® 2010 program and processed based on the strategy: simple descriptive arithmetic mean, absolute and relative frequency. A total of 559 articles were found, after applying the inclusion and exclusion criteria, 20 studies were chosen to compose

the final sample. The pharmacological class most listed as a potentiator of SMP was fluoropyrimidines (80%). Through the clinical manifestations presented in the syndrome, negative impacts perpetuate the routine of patients, as the performance of activities of daily living is compromised, to minimize the damage caused by this condition, therapeutic methods were highlighted, these are applied to reduce the degrees of the syndrome and better quality of life. In summary, it is clear that the use of chemotherapy increases overall and disease-free survival, however it causes some recurrent adverse reactions, including the Hand-Foot Syndrome, its manifestations are not life-threatening, but the limitations triggered infer damages to the self-care and quality of life becomes unsatisfactory.

Keywords: Cancer; Chemotherapy; Hand foot syndrome.

Resumen

El objetivo fue identificar el desarrollo del Síndrome Mano-Pie en la literatura, como efecto adverso del uso de quimioterapia. Revisión integrativa realizada en las bases de datos LILACS, BDNF, PubMed y ScienceDirect, en portugués, inglés y español. Los ensayos clínicos publicados con un período de tiempo de 2016 a 2021 centrados en la audiencia adulta fueron seleccionados y segregados en dos temas. La información se tabuló en el programa Microsoft Excel® 2010 y se procesó con base en la estrategia: media aritmética descriptiva simple, frecuencia absoluta y relativa. Se encontraron un total de 559 artículos, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se eligieron 20 estudios para componer la muestra final. La clase farmacológica más enumerada como potenciador de la SMP fueron las fluoropirimidinas (80%). A través de las manifestaciones clínicas que presenta el síndrome, los impactos negativos perpetúan la rutina de los pacientes, ya que se compromete el desempeño de las actividades de la vida diaria, para minimizar el daño causado por esta condición, se destacaron los métodos terapéuticos, estos se aplican para reducir los grados de el síndrome y una mejor calidad de vida. En resumen, es claro que el uso de quimioterapia aumenta la supervivencia global y libre de enfermedad, sin embargo provoca algunas reacciones adversas recurrentes, entre ellas el Síndrome Mano-Pie, sus manifestaciones no ponen en riesgo la vida, pero las limitaciones desencadenadas infieren daños a la el autocuidado y la calidad de vida se vuelven insatisfactorios.

Palabras clave: Cáncer; Quimioterapia; Síndrome mano-pie.

1. Introdução

O câncer (CA) é um conjunto de diversas doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos adjacentes e desafiam os sistemas de saúde a nível mundial. As estratégias de tratamentos são embasadas em metas de cura, prolongamento da vida e melhoria da qualidade da mesma. Existem três formas principais de terapia para neoplasias, destacando-se a quimioterapia, que consiste em um tratamento sistêmico por meio de medicamentos antineoplásicos administrados em intervalos regulares (Instituto Nacional do Câncer [INCA], 2020).

O referido tratamento aumenta a sobrevida de pacientes oncológicos e, por atuar de forma inespecífica, manifesta inúmeros efeitos adversos que podem resultar em alterações das funções celulares (Sanmartín et al., 2019). Dentre estes efeitos adversos, detecta-se a Síndrome Mão-Pé (SMP), descrita pela primeira vez em 1984 no New England Deaconess Hospital por Lokich e Moore, que perceberam alterações dérmicas resultantes da infusão contínua do antineoplásico 5-fluorouracil (5-FLU) em adultos (Lokich & Moore, 1984).

Os mecanismos que levam o desenvolvimento, geralmente estão atrelados aos fármacos: capecitabina, 5-FLU, doxorubicina, docetaxel, paclitaxel e citarabina (Reyes-Habito & Roh, 2014). De acordo com o Sistema de Classificação de Eventos Adversos para Toxicidades Dermatológicas (NCI-CTCAE, v4.0) do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, as manifestações clínicas são classificadas em 1º, 2º e 3º grau. As alterações cutâneas mínimas ou dermatites com eritema, edema ou hiperqueratose e ausência de dor são característica do 1º grau; já o 2º grau é retratado por alterações da pele com descamação, bolhas, edema ou hiperqueratose, apresenta dor, e há limitação nas atividades instrumentais da vida diária, enquanto o 3º grau manifesta-se com mudanças graves na pele como descamação, bolhas, sangramento, edema ou hiperqueratose, apresentando dor e limitando as atividades de autocuidado da vida diária (NCI, 2009).

O uso associado e contínuo dos quimioterápicos doxorubicina e 5-FLU pode elevar até 90% a chance de desenvolvimento das reações de 1º e 2º grau, e de 24% para reações de 3º grau (Nikolaou, Syrigos & Saif, 2016). A toxicidade provocada pela quimioterapia pode acometer diversos tecidos, dentre estes o cutâneo. A citotoxicidade pode desenvolver reações imediatas ou tardias, as quais causam alopecia, hipersensibilidade, necrólise epidérmica, lesões por extravasamento cutâneo,

eritema, descamação, parestesia e dor (Lacouture & Sibaud, 2018). Na Síndrome Mão-Pé ou eritema acral, as reações geralmente acometem as palmas das mãos e região plantar, apresentando: eritema, edema e descamação palmo-plantar, sensação de desconforto localizado como parestesia, dor e ardência (Falcone et al., 2019).

A utilização dos fármacos desencadeadores da SMP está atrelada ao tratamento dos cânceres de mama, colón e reto, pulmão e estômago. Neoplasias estas que são elencadas como umas das mais incidentes no Brasil, respectivamente. Somando estes tipos de neoplasias, são estimados cerca de 160 mil novos casos de cânceres por ano no triênio 2020–2022 (INCA, 2019). A problematização da SMP se dá pela alta incidência, aspectos clínicos, com sintomas desconfortantes, que trazem prejuízos na Qualidade de Vida (QV), sem terapêuticas específicas, o que resultana descontinuidade do tratamento, com limitação e/ou suspensão de doses (Sanmartín et al., 2019).

Mediante levantamento científico, foi perceptível uma divergência terapêutica de tais fármacos. Uma linha tênue separa o tratar e o causar danos. Nota-se a necessidade do acompanhamento e gerenciamento pelo profissional enfermeiro, como redutor de danos, na etapa do tratamento oncológico. Neste interim, abordar esta temática é de grande relevância visto que, a SMP é altamente incidente e não há terapêuticas descritas para a cura desta afecção, relata-se apenas o controle sintomatológico. A atuação deste profissional deve ser embasada em evidências científicas para que as práticas clínicas sejam seguras e eficazes.

Dada à importância da temática, como meio de levantar dados a respeito da Síndrome Mão-Pé e seu impacto na vida de pacientes oncológicos, percebe-se a necessidade de estudos que aumentem as evidências científicas sobre a temática. Para isso, utilizou-se como parâmetro para a pesquisa a seguinte pergunta norteadora: O uso de fármacos antineoplásicos em pacientes oncológicos induz a Síndrome Mão- Pé em qual nível de complexidade? Deste modo, o objetivo deste artigo foi identificar na literatura como ocorre o desenvolvimento da Síndrome Mão-Pé como efeito adverso à utilização de quimioterápicos.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a qual consiste em um método descritivo de abordagem qualitativa empregada com o propósito de sintetizar os aspectos metodológicos e subsidiar informações a cerca da temática, permitindo a partir da interpretação de estudos, expor opiniões (Pereira et al., 2018). Compõe-se do agrupamento de estudos, permite a compilação de metodologias distintas, potencializa e dá suporte as Práticas Baseadas em Evidências (PBE), ao utilizar e realizar uma revisão integrativa contribuições são concebidas para o manejo e prestação de serviços da enfermagem e áreas afins (DE SOUSA, 2017).

A pesquisa desenvolveu-se a partir da aplicação da estratégia PICO (População, Intervenção, Controle e Resultados), a qual foi conduzida mediante as seguintes fases: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos selecionados, discussão dos resultados e apresentação da revisão.

O levantamento bibliográfico foi efetuado no período de fevereiro a abril de 2021, as bases de dados exploradas foram: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e Base de Dados Brasileiras de Enfermagem (BDENF), PubMed; e na biblioteca virtual ScienceDirect.

O método de busca nas bases de dados foi concretizado a partir da delimitação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Síndrome Mão - Pé”, “Câncer”, “Quimioterápicos”, e por Medical Subject Headings Mesh (MeSH) Terms: “Hand Foot Syndrome”, “Cancer”, “Chemotherapy” o cruzamento entre os descritores foi interligado pelo o operador booleano AND.

Foram elencados estudos que respondessem a pergunta norteadora, publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, no formato de ensaio clínico (EC) e centrados no público adulto. Para tal, excluíram-se teses de doutorados, dissertações, trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra ou que abordasse a síndrome em crianças e

adolescentes.

Após a seleção das evidências científicas, os dados foram avaliados minuciosamente, sendo as informações tabuladas e agrupadas por meio de um instrumento no programa Microsoft Excel® 2010, destacando-se o ano de publicação, autores, objetivo e principais resultados. Este documento funcionou como gerenciador das informações coletadas dos ensaios clínicos filtrados após leitura de títulos e resumos.

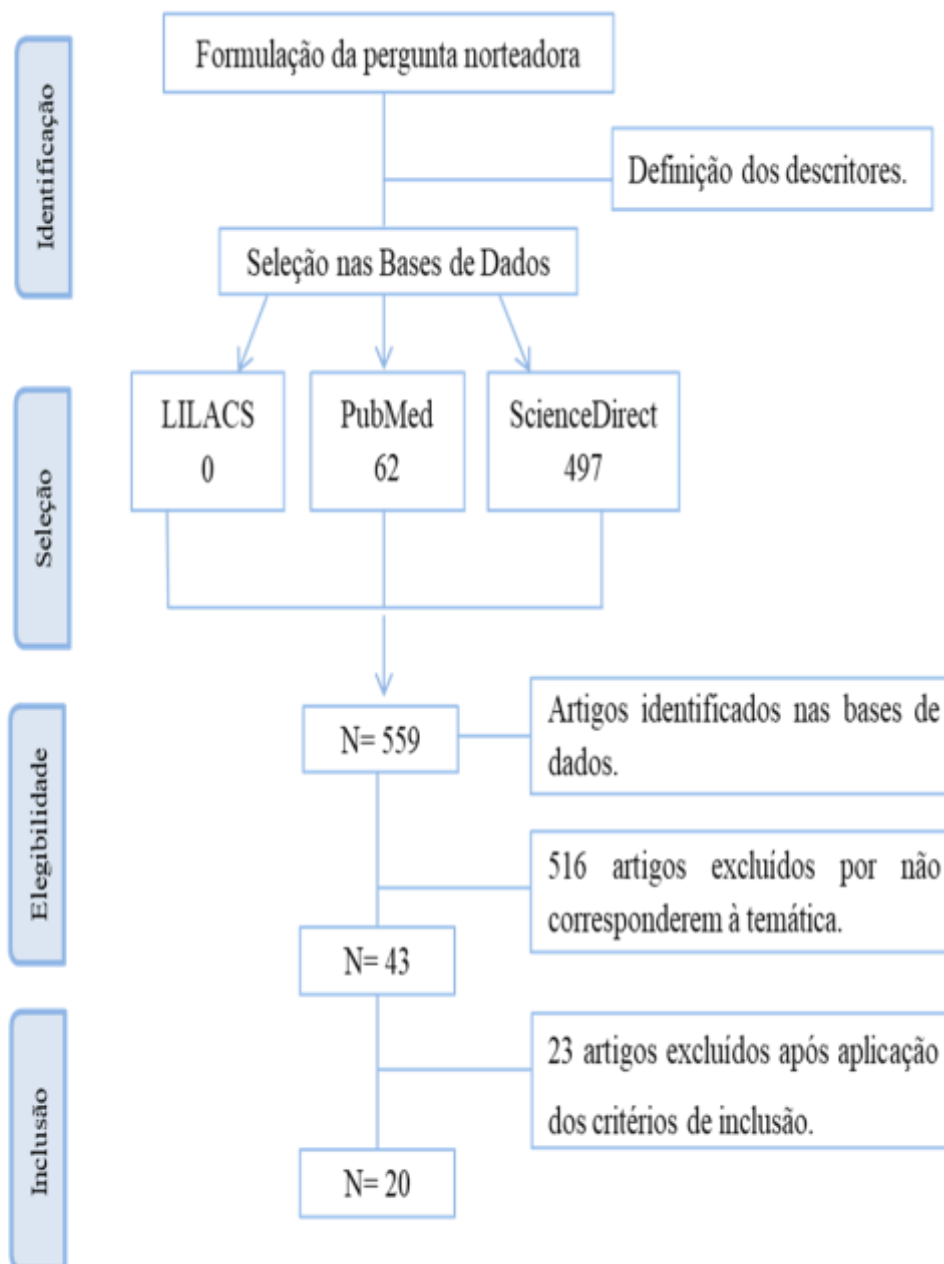
O processamento dos artigos que compõem o acervo amostral foi executado a partir da estratégia de medida de tendência central com a média aritmética descritiva simples, frequência absoluta e relativa. Utilizou-se o recurso ilustrativo de quadros, tabelas e figuras. Durante as análises foi possível identificar que os artigos selecionados se subdividiam em dois grupos, que se distinguiam por apresentarem abordagens frente à patologia referida e para agrupar os dados encontrados para os resultados necessitou-se por segregá-los em tópicos distintos.

Para a produção e desenvolvimento deste estudo não foi necessário submetê-lo ao Comitê de Ética e Pesquisa, uma vez que o mesmo foi elaborado por meio de consulta em fonte de dados públicos. Desta forma, toda a pesquisa segue as normas encontradas na Resolução nº 510/16, do Conselho Nacional de Saúde, de 07 de abril de 2016 (Brasil, 2016).

3. Resultados e Discussão

Nas bases de dados supracitadas foram computados 559 artigos após triagem inicial. Com a realização da leitura prévia de títulos e resumos, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão resultando em 43 estudos, os quais foram analisados na íntegra, não houve estudos indexados em mais de uma base de dados. Destes, não atenderam aos critérios de inclusão desta revisão 23 artigos, resultando em 20 ensaios clínicos compondo a amostra final como exposto na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma descritivo das fases da revisão.



Fonte: Autoria própria (2021).

Dentre as publicações analisadas identificou-se que o ano de 2017 apresentou o maior número de estudos selecionados (35%), seguido por 2019 (25%), 2016 e 2020 apresentaram o mesmo percentual (15%) e 2018 apresentando a menor porcentagem (10%). Os artigos aptos para construção desta revisão foram da Ásia (55%), Europa (40%) e América (5%) no idioma inglês, exclusivamente.

Após a análise profunda dos artigos, foi perceptível que os selecionados se subdividiam em dois grupos. Diante disso, duas tabelas foram construídas. A Tabela 1 apresenta os resultados referentes à descrição do surgimento da SMP relacionando-a à utilização de quimioterápicos, enquanto a Tabela 2 elenca os métodos terapêuticos aplicados a esta síndrome.

Tabela 1 – Distribuição dos artigos conforme quimioterápico administrado, grau da SMP e neoplasia tratada.

Autor/Ano	Neoplasias Amostra (n)	Medicamento	Grau da SMP		
			1°	2°	3°
CAMERA, S et al., 2020.	Colorretal; Gástrico; Mama; n=33	Capecitabina e Aflibercept - Braço A	-	26,7%	
		Capecitabina e Aflibercept - Braço B	-	22,2%	
CHANG, W-T et al., 2018.	Carcinoma hepatocelular avançado; n=146	Sorafenid	26,7%	35%	11%
DELALOG, S et al., 2020.	Adenocarcinoma de mama; n=6693	Docetaxel e Capecitabina	-	28,5%	-
		Antraciclina com ou sem taxanos (Controle)	-	3,3%	-
DIERAS, V et al., 2017.	Mama metastática HER2-positivo; n=991	Trastuzumabe emtansina	1%		0%
		Capecitabina e Lapatinibe (Controle)	42%		18%
HAAS, N B et al., 2016	Carcinoma de células renais; n=1943	Sorafenib	-		33%
		Sunitinib	-		15%
HSU, Y-H et al., 2019.	Mama; n=85	Docetaxel	35,5%		5,9%
HWANG, I G et al., 2017	Gástrica; n=50	Capecitabina	-		3,8%
		Capecitabina e Oxaliplatina	-		4,2%
JEHN, C F et al., 2016.	Mama metastática; n=25	Doxorrubicina lipossomal	16%	8%	12%
KWAKMA, J J M et al., 2017.	Colorretal; n=161	Capecitabina	73%;	21%	-
		S-1	45%;	4%	-
MASUDA N et al., 2017	Mama HER2-negativo de estágio I a IIIB; n=910	Capecitabina	37,4%	25,1%	11,1%
OGAWA, C et al., 2017.	Carcinoma hepatocelular; n=314	Sorafenibe	14%	13,8%	7,9%
SHENG, X et al., 2019.	Melanoma de mucosa; n=33	Toripalimabe e Axitinibe	39,4%	18,2%	-
SUTO, T et al., 2017.	Adenocarcinoma de cólon em estágio III; n= 1304	Capecitabina–6Meses	-		16,8%
		Capecitabina–12Meses	-		22,6%
XU, Y et al., 2019.	Pulmão de pequenas células; n=40	Lapatinib	57,5%		4%
ZIELINSK, C et al., 2016.	Mama metastática; n=531	Bevacizumabe e Capecitabina	42%		16%
		Bevacizumabe e Paclitaxel	2,6%		<1%

*n=número total dos participantes nos estudos. Fonte: Autores (2021).

No que concerne aos desfechos e hipóteses analisadas, os autores citados na tabela acima apresentaram a sobrevida

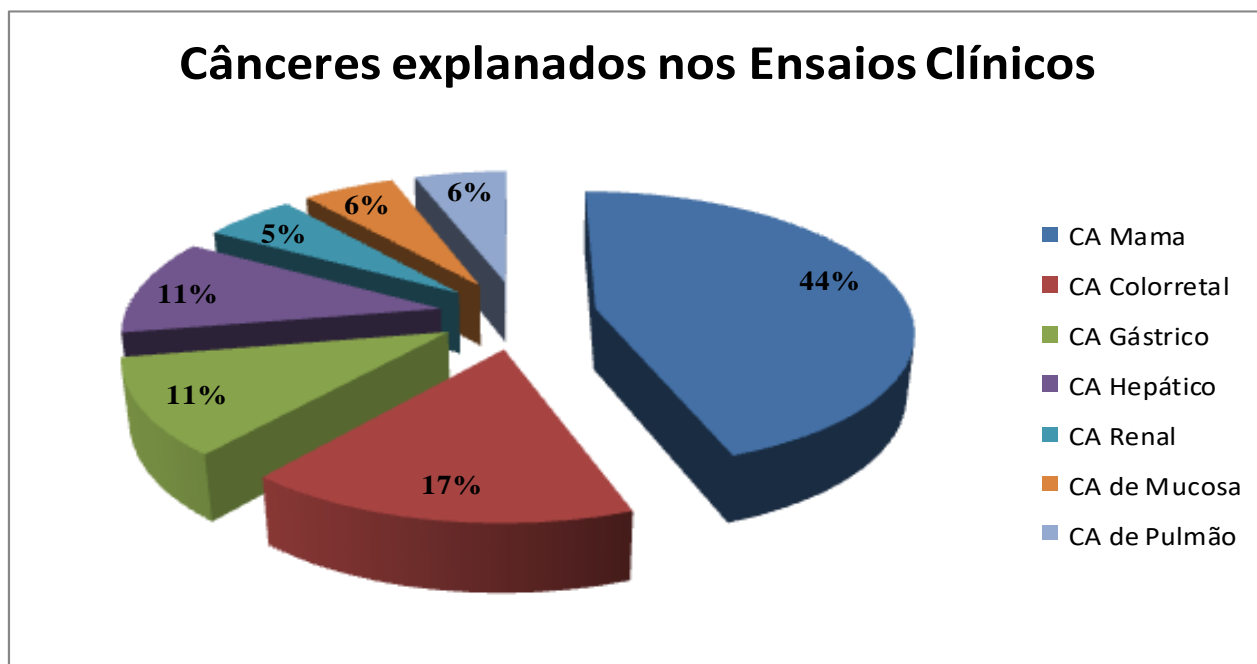
livre de doença, sobrevida global, segurança e toxicidade limitante da dose farmacológica nos estudos, no entanto, as variáveis preditoras diferem conforme as características amostrais selecionadas.

Os antineoplásicos são descritos como proporcionadores do aumento de sobrevida, contudo a exposição a estes pode desencadear Eventos Adversos (EA) que incidem na interrupção do tratamento ou limitação da dose devido à toxicidade provocada por essas drogas. As palmas das mãos e plantas dos pés possuem grande concentração de ductos écrinos, resultando em maior acúmulo de fármacos nessas regiões, o estrato córneo espesso atua como reservatório e, em virtude da toxicidade dos quimioterápicos, produz danos oxidativos e radicais livres tóxicos que causam lesões e apoptose de queratinócitos (Costa et al., 2017).

O sistema de classificação dos EA utilizado pelos autores é o CTCAE-NCI nas versões 4.0 e 3.0, que caracterizam os graus para o adequado manejo e a sua determinação é de acordo com as manifestações apresentadas.

Diante dos resultados apresentados, algumas neoplasias destacaram-se por sua alta incidência e relação com eritema acral. De acordo com os autores dos ensaios clínicos selecionados, os antineoplásicos utilizados como opção terapêutica dos cânceres listados são agentes preditores da SMP, sendo assim, o surgimento desta, em detrimento de determinados protocolos oncológicos é esperado por apresentarem indicativos que correlacionam os fármacos com a eritrodisestesia palmo-plantar. Tendo em vista que, o emprego dos fármacos referidos na Tabela 1 direciona-se ao tratamento tumoral, a Figura 2 expõe os cânceres listados em maior número nas evidências científicas selecionadas.

Figura 2 – Neoplasias tratadas pelos fármacos que desenvolveram a SMP.



Fonte: Autores (2021).

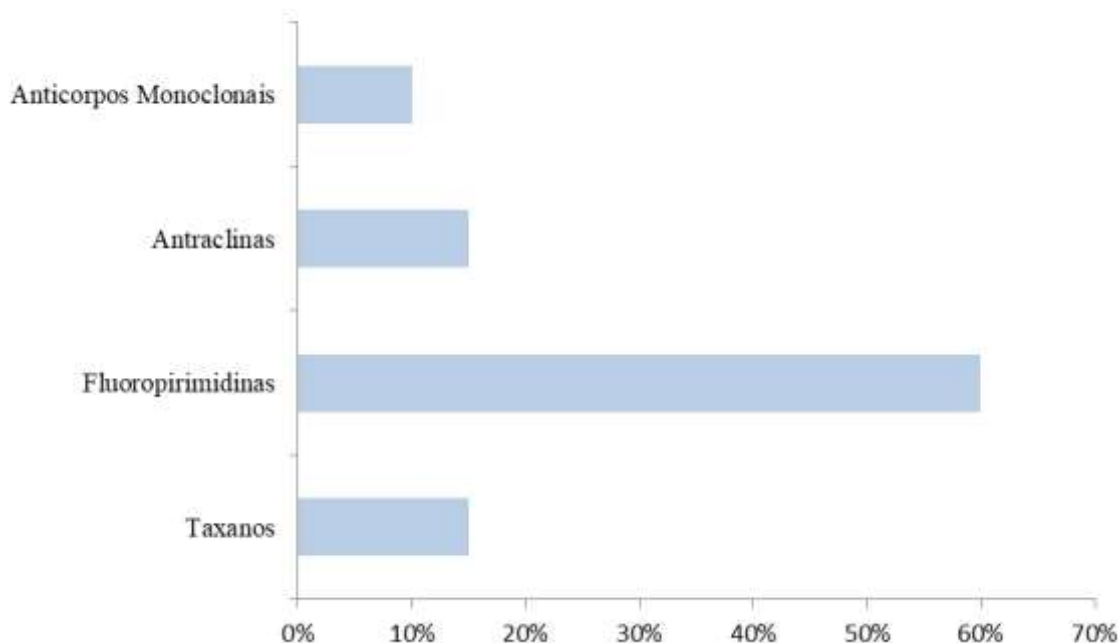
Expostos na figura acima, encontramos os cânceres tratados pelos fármacos antineoplásicos relatados. Foram diagnosticados 9246 pacientes com neoplasia mamária, o que corresponde a 70% do valor total da amostra. Sabe-se que o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres no Brasil e no mundo (INCA, 2019). As abordagens terapêuticas voltadas para esta neoplasia acarretaram no desenvolvimento do eritema acral, o que expõe os déficits na qualidade de vida das pessoas acometidas.

A escolha do quimioterápico deve ser embasada na clínica do paciente, levando-se em consideração a eficácia farmacológica e tolerabilidade à toxicidade provocada. A classe das fluoropirimidinas tem empregabilidade em diversos esquemas terapêuticos, sendo considerada efetiva na remissão de tumores sólidos, o uso como monoterapia, combinações entre estes e, com outras classes, evidencia potencialidade em desenvolver todos os graus do eritema acral, inclusive alta ocorrência do 3º grau (Hwang et al., 2017).

Corroborando com esta afirmativa, os estudos realizados em hospitais da Holanda, Japão e União Europeia, os quais abrangem uma população heterogênea entre os 18 e 79 anos, apontaram que a utilização de capecitabina comumente se associa a SMP, inclusive em graus limitantes de doses, que infere impactos na realização das Atividades da Vida Diária (AVD). Destes estudos, Kuakma et al. (2017) e Suto et al. (2017), avaliaram a efetividade e segurança da utilização da monoterapia de capecitabina, e elucidaram que 21% e 22,6% respectivamente- desenvolveram SMP no 3º grau. Já Camera et al. (2020) optou por avaliar os mesmos desfechos, contudo utilizou combinação de capecitabina com aflibercepte no braço A, 26,7% da amostra foi acometida no 3º grau.

Deste modo, se faz necessário conhecer as classes farmacológicas dos quimioterápicos administrados. A Figura 3 expõe as classes dos antineoplásicos mais recorrentes nos estudos, utilizados como monoterapia ou em combinação nos ensaios clínicos referidos na Tabela 1.

Figura 3 – Classes terapêuticas utilizadas com maior incidência nos Ensaio Clínicos.



Fonte: Autores (2021).

A empregabilidade das fluoropirimidinas continua sendo o pilar no tratamento para diferentes tipos de neoplasias, aplicada em terapia adjuvante, neoadjuvante ou paliativa, cerca de dois milhões de pacientes as utilizam por ano (Meulendijks et al., 2016). Sua atividade biológica é através da conversão do 5-FU, pró-fármaco metabólito ativo, que impede a síntese das timinas e, conseqüentemente, do DNA, interferindo também no processamento do RNA (de Souza Machado et al., 2018). As toxicidades provocadas por estes fármacos são justificadas por sua atividade celular, sendo assim entende-se o destaque desta classe na revisão devido à correlação com a manifestação da SMP.

Entretanto, há correlação do aparecimento da síndrome como indicador de efetividade, embora essa reação desencadeie limitação da dose e afete drasticamente a qualidade de vida, desfechos de eficácia como melhor sobrevida global, tempo para falha do tratamento são melhores naqueles pacientes que desenvolvem a SMP graus ≥ 2 , quando se utiliza terapia com capecitabina e sorafenibe (Costa et al., 2017; Chang et al., 2018).

Os resultados obtidos elencam a SMP como EA recorrentes e de alta incidência. Acerca da sua patogênese desconhecida e classes farmacológicas preditoras, percebe-se concordância entre os autores. A capecitabina e a fluoropirimidina pertencem à classe dos quimioterápicos antimetabólitos, amplamente citadas nos EC selecionados, conforme ilustrado na figura 2. Yap et al. (2017) discorrem em seu estudo que a quimioterapia quando se utiliza a capecitabina como agente único acomete de 43% a 71% de qualquer grau de SMP.

Deste modo, quando utilizada a capecitabina espera-se como reação adversa comum a síndrome supracitada, no ensaio clínico realizado por Masuda et al. (2017) 73,6%, dos pacientes que receberam capecitabina, desenvolveram a SMP (Masuda et al., 2017). Refutando estas afirmações, Caccavale e Ruocco (2017) em seu estudo relacionam o surgimento da SMP com os antineoplásicos combinados 5-fluorouracil e citarabina, docetaxel e mitotano, assim como, ao uso de doxorubicina, hidroxíureia, metotrexato, mercaptopurina, ciclofosfamida, excetuando a capecitabina como agente provável causador.

A partir das análises realizadas, o efeito e índice de toxicidade dos fármacos quimioterápicos correlacionam-se com a dose e tendem a ocorrer com o aumento da exposição a cada ciclo de terapia, ademais o perfil farmacocinético dos antineoplásicos pode diferir ligeiramente entre asiáticos e não asiáticos, deste modo, as diferenças raciais no perfil de segurança desses medicamentos precisam ser consideradas quando administrada capecitabina após antraclinas (Masuda et al., 2017).

As populações asiáticas têm um metabolismo e perfil de toxicidade diferente em comparação com as populações ocidentais (Kawakma et al., 2017). O estudo de Costa et al. (2017) realizado no Brasil, estado de Sergipe, ratifica esses dados, ao utilizar capecitabina, doxorubicina e citarabina, como tratamento quimioterápico, notificou baixa incidência da SMP, 21,4% da amostra desenvolveu esta afecção.

A progressão do dano tecidual ocasionado por efeitos dos quimioterápicos fora do alvo implica em um número considerável de doenças relacionadas a esta modalidade terapêutica nos pacientes oncológicos, resultando em maior complexidade do seu diagnóstico (Haynes & Ortega-Loyaza, 2020). Os sintomas quando se manifestam nas mãos ou dedos, pacientes são mais propensos a relatar restrições gerais nas atividades diárias (Hsu et al., 2019).

Diante disso, se faz necessário planejar condutas da equipe de saúde para o gerenciamento das reações adversas padrões, que são resultantes da toxicidade ocasionada por terapêutica definida (Delalogue et al., 2020). Os tratamentos apresentados, assim como métodos preventivos elencados pelos autores, referentes à SMP que compõem os resultados desta revisão estão expostos na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição de artigos com abordagens terapêuticas aplicadas a SMP.

Autor	Amostra	Grau SMP	Método Terapêutico	Principais Resultados
CHARALAMBOUS, A et al., 2020	n=54	1°	Piridoxina	A utilização da piridoxina apresentou melhora na QV associada a níveis mais baixos de DOR.
LI, F; CHEN, H; LI, G; 2018.	n=60	Não referido	Acupuntura Vitamina B6 (300mg)	A acupuntura é eficaz para HFS induzida pela quimioterapia com capecitabina e seus efeitos são melhores do que a administração oral de vitamina B6.
KARIMI, E et al., 2019.	n=27	Não referido	Hidrogel polihierbal tópico (Calendula officinalis, Matricaria recutita, Salvia officinalis)	Este estudo mostra que os pacientes que receberam o hidrogel polihierbal experimentaram menos complicações e sintomas associados à HFS.
SI, X et al., 2019.	n= 437 SMP=3,7	≥ 3°	Terapia tópica com cortisona	Dos 11 pacientes com grau ≥3 SMP, 10 pacientes recuperaram para grau ≤2 HFS.
YOON-SIM YAP, M D et al., 2017.	n=210 SMP=31,4%	≥ 2°	Piridoxina (200mg)	Não preveniu ou atrasou o início da SMP, até o momento. O estudo não apoia a administração de piridoxina para prevenir HFS.

*n=número total dos participantes nos estudos. Fonte: Autores (2021).

As manifestações clínicas apresentadas na SMP convertem-se em impacto na rotina diária dos pacientes, as quais acometem significativamente na execução das (AVD), o que injunge a restrições, principalmente quando há alto grau de toxicidade. A fim de minimizar os impactos causados por esta afecção, os autores acima buscam identificar métodos eficazes frente ao manejo da eritrodisestesia palmo-plantar.

Neste contexto, a piridoxina é supracitada nos EC avaliados, sabe-se que a via de administração, propriedades dos antineoplásicos e características dos pacientes influem na sua ação. Charalam et al. (2020) abordaram em seu estudo os efeitos da vitamina B6 na aplicação tópica na eritrodisestesia palmo-plantar induzida por capecitabina ou doxorrubicina lipossomal peguilada, identificou que a sua utilização impediu o desenvolvimento do grau 3. Além disso, demonstrou que a piridoxina foi eficaz na redução da dor induzida pela SMP, resultando em melhor qualidade de vida.

Em pacientes tratados com capecitabina, a via de administração optada da vitamina B6 foi oral para prevenir o eritema acral, entretanto, não houve diferenças significativas na gravidade e incidência relacionada ao medicamento entre os grupos, sendo assim os autores não recomendam a piridoxina para prevenção da SMP (Yap et al., 2017). Quando comparada com acupuntura, a administração de piridoxina oral demonstrou menor eficácia, foi sugerido que ambas melhoraram os escores KPS (Karnofsky Performance Status Scale), este método avalia o desempenho dos pacientes nas Atividades de Vida Diárias (AVD), contudo a acupuntura demonstrou melhora no alívio da dor e reduziu a toxicidade por possuir alta segurança (Li & Hong, 2018).

Si et al. (2019) endossaram que a utilização de fármacos tópicos à base de corticosteroide é bem aceito no manejo das manifestações da síndrome supracitada. Sendo assim, foram selecionados na amostra deste estudo pacientes acometidos com o 3º grau da síndrome, totalizando 11 pacientes, que receberam creme de cortisona como terapia tópica. Destes, 10 pacientes recuperaram-se para grau ≤2.

Já no estudo de Karimi et al., (2019) avaliou-se a eficácia de um hidrogel polihierbal (E. gel) tópico contendo *Calendula officinalis* L., *Matricaria recutita* L. e *Salvia officinalis* L. para o tratamento da SMP induzidas pela utilização de fluoropirimidinas. O recrutamento dos integrantes ocorreu em clínicas de oncologia de dois hospitais do Irã, 27 pacientes integraram a amostra. Destes, 19 (71%) obtiveram uma melhora significativa, além de menos complicações e sintomas relacionados à SMP, enquanto o grupo placebo apresentou piora nos efeitos colaterais.

Diante do exposto, é importante salientar que a percepção dos sintomas pode diferir entre o médico e o paciente. Os médicos tendem a subestimar a gravidade dos sintomas comuns associados ao tratamento, este fato enfatiza a necessidade da comunicação efetiva entre equipe e cliente, visto que pode haver suposições e alterações incabíveis ao tratamento, afetando a eficácia do mesmo, assim a incorporação de medidas deve ser embasada nos relatos do paciente que deve ser inserido na prática dos cuidados na rotina (Goebell et al. 2016).

Neste interim, destacamos a enfermagem, que exerce no cuidar seu propósito central, é deliberada por seu processo dinâmico de etapas interrelacionadas, e está fundamentada em teorias. No tocante desta síndrome é possível identificar sua correlação com a Teoria do Autocuidado de Dorothea Orem (1991), esta estabelece que a atuação da enfermagem seja compartilhada com paciente/família. Deste modo, há identificação de déficits no autocuidado e desenvolvimento de competências, a fim de diminuir as limitações dos pacientes, já que a afecção em questão dificulta o desenvolvimento das tarefas cotidianas (Hartweg, 1991).

O processo oncológico reputa estigma e o enfermeiro atua junto ao paciente no enfrentamento desta problemática. Para o tratamento, esquemas terapêuticos são empregados. Quando utiliza-se quimioterapia por via endovenosa, se faz necessário conhecimento técnico-científico, habilidade e elaboração de medidas preventivas para minimização de danos durante a assistência de enfermagem. Sabe-se que as drogas selecionadas podem ser lesivas à pele, possuem características irritantes e vesicantes, sendo o enfermeiro o responsável por administrar estes agentes citostáticos, conforme imputa a Resolução do COFEN nº 210/1998 e nº 257/2001 (Conselho Federal de Enfermagem, 1998; 2001).

O enfermeiro oncologista deve atuar como agente educador, já que para aplicar estratégias de prevenção e métodos terapêuticos eficazes, devem ser implantados de forma compactuada com o paciente. Para gerenciamento efetivo desta síndrome, intervenções farmacológicas e não farmacológicas, as principais estratégias para prevenir e controle da SMP incluem educação do paciente, cuidados de suporte e modificação da dose quando necessário (Hsu et al., 2019). Deste modo, se faz necessário o compartilhamento do cuidado e responsabilidades, para reiterar o papel ativo dos pacientes, que devem exercer o seu protagonismo expondo problemáticas e déficits, para que as abordagens sejam mais eficazes e menos danosas, sendo assim, o autoconhecimento auxilia no bem-estar e, conseqüentemente, na qualidade de vida.

4. Conclusão

A adesão adequada aos esquemas terapêuticos de quimioterápicos são preditores do aumento da sobrevida geral e sobrevida livre da doença nos pacientes oncológicos, entretanto sua utilização contribui na indução de reações adversas, como a Síndrome Mão-Pé, suas manifestações diretamente não são ameaçadoras a vida. Contudo, para o controle dos sintomas se faz necessário à descontinuação do medicamento e redução de doses, além disso, devido às limitações provocadas pela síndrome, há déficit no autocuidado e a qualidade de vida torna-se insatisfatória.

Diante disso, evidenciou-se a necessidade de gestão dessa toxicidade induzida por antineoplásicos que afetam as mãos e pés, ao se reportar as terapias delineadas para esta afecção, os cuidados de saúde implementados pelo enfermeiro são imprescindíveis. Sabe-se que a educação do paciente, bem como o reconhecimento precoce dos sintomas e acompanhamento são ações essenciais para o manejo efetivo. No que se refere à SMP, prevenir e controlar as toxicidades da pele pode minimizar as interrupções do tratamento e conseqüentemente impactos na qualidade de vida, pois com a melhora do bem-estar há

potencialização da adesão aos tratamentos oncológicos, o que pode resultar em melhor prognóstico da neoplasia.

A pesquisa em questão apresentou como limitação a inclusão de estudos asiáticos, majoritariamente, sabe-se que ao caracterizar os perfis desta população identificam-se divergências, comparando-as com habitantes do Ocidente. Sendo assim, é necessário incentivar a realização de investigações com o mesmo eixo temático e abordagens metodológicas no Brasil, para que subsídios científicos futuros contribuam na prática clínica do enfermeiro oncológico. Diante disso, fatores intrínsecos e extrínsecos devem ser conotados em avaliações futuras, a população brasileira possui peculiaridade que devem ser consideradas, reconhecer as fragilidades e potencialidades auxiliam no enfrentamento desta problemática, deste modo os resultados encontrados auxiliaram na investigação da prática clínica e tomada de decisão conforme PBE. Assim, espera-se que tal estudo auxilie no delineamento de estratégias

Referências

- Brasil (2016). Resolução Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016: Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados. Conselho Nacional de Saúde.
- Caccavale, S., & Ruocco, E. (2017). Acral manifestations of systemic diseases: Drug-induced and infectious diseases. *Clinics in dermatology*, 35(1), 55-63.
- Camera, S., Deleporte, A., Bregni, G., Trevisi, E., Pretta, A., Telli, T. A., & Hendlisz, A. (2020). Momentum: A Phase I Trial Investigating 2 Schedules of Capecitabine With Aflibercept in Patients With Gastrointestinal and Breast Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 19(4), 311-318.
- Chang, W. T., Lu, S. N., Rau, K. M., Huang, C. S., & Lee, K. T. (2018). Increased cumulative doses and appearance of hand-foot skin reaction prolonged progression free survival in sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma patients. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 34(7), 391-399.
- Charalambous, A., Tsitsi, T., Astras, G., Paikousis, L., & Filippou, E. (2021). A pilot randomized double-blind, placebo-controlled study on the effects of the topical application of pyridoxine on palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) induced by capecitabine or pegylated liposomal doxorubicin (PLD). *European Journal of Oncology Nursing*, 50, 101866.
- Conselho Federal de Enfermagem (1998). Resolução n. 210, de 1º junho de 1998. Dispõe sobre a atuação dos profissionais de Enfermagem que trabalham com quimioterápicos antineoplásicos. Rio de Janeiro.
- Conselho Federal de Enfermagem (2001). Resolução n. 257, de 12 de julho de 2001. Acrescenta dispositivo ao Regulamento aprovado pela Resolução COFEN 210/1998, facultando ao enfermeiro o preparo de drogas quimioterápicas antineoplásicas.
- Costa, J. S., Silva, G. M., Kameo, S. Y., Amorim, B. F., & Ramos, M. J. O. (2019). Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Abordagem Clínica e Epidemiológica de Pacientes com Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 65(2).
- de Sousa, L. M. M., Marques-Vieira, C. M. A., Severino, S. S. P., & Antunes, A. V. (2017). A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. Nº21 Série 2-Novembro 2017, 17.
- de Souza Machado, C., de Souza Machado, L. F., Hörner, C., Dalla Nora, M., da Rosa, T. F., & Horner, R. (2018). Análise da toxicidade de uma Fluoropirimidina em Protocolo Quimioterápico. *Saúde (Santa Maria)*, 3(44).
- Delalogue, S., Piccart, M., Rutgers, E., Litière, S., van't Veer, L. J., van den Berkortel, F., & Cardoso, F. (2020). Standard anthracycline based versus docetaxel-capecitabine in early high clinical and/or genomic risk breast cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(11), 1186.
- Diéras, V., Miles, D., Verma, S., Pegram, M., Welslau, M., Baselga, J., & Gianni, L. (2017). Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(6), 732-742.
- Falcone, G., Arrigoni, C., Dellafiore, F., Gallucci, F., Milani, V., Boveri, S., & Caruso, R. (2019). A systematic review and Meta-analysis on the association between Hand-Foot Syndrome (HFS) and Cancer Chemothe.
- Goebell, P. J., Müller, L., Hurtz, H. J., Koska, M., Busies, S., & Marschner, N. (2016). A cross-sectional investigation of fatigue, mucositis, hand-foot syndrome and dysgeusia in advanced renal cell carcinoma treatment: final results from the famous study. *Clinical genitourinary cancer*, 14(1), 63-68.
- Haas, Naomi B. et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 387(10032), 2008-2016.
- Hartweg, D. (1991). Dorothea Orem: Self-care deficit theory (Vol. 4). Sage publications.
- Haynes, D., & Ortega-Loayza, A. G. (2020). Adverse cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs. *Clinics in Dermatology*, 38(6), 712- 728.
- Hsu, Y. H., Shen, W. C., Wang, C. H., Lin, Y. F., & Chen, S. C. (2019). Hand-foot syndrome and its impact on daily activities in breast cancer patients receiving docetaxel-based chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*, 43, 101670.

- Hwang, I. G., Ji, J. H., Kang, J. H., Lee, H. R., Lee, H. Y., Chi, K. C., & Kang, W. K. (2017). A multi-center, open-label, randomized phase III trial of first-line chemotherapy with capecitabine monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer. *Journal of geriatric oncology*, 8(3), 170-175.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2020). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. (6a ed.).
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2019). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2008). Procedimentos e Cuidados Especiais. In: Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. (3a ed.), (411) – (437).
- Jehn, C. F., Hemmati, P., Lehenbauer-Dehm, S., Kümmel, S., Flath, B., & Schmid, P. (2016). Biweekly pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in heavily pretreated metastatic breast cancer: a phase 2 study. *Clinical breast cancer*, 16(6), 514-519.
- Karimi, E., Gharib, B., Rostami, N., Navidpour, L., & Afshar, M. (2019). Eficácia clínica de uma formulação tópica polifarbal no tratamento da síndrome mão-pé associada ao fluorouracil. *Journal of Herbal Medicine*, 17, 100270.
- Komatsu, H., Yagasaki, K., Hirata, K., & Hamamoto, Y. (2019). Unmet needs of cancer patients with chemotherapy-related hand-foot syndrome and targeted therapy-related hand-foot skin reaction: A qualitative study. *European Journal of Oncology Nursing*, 38, 65-69.
- Kwakman, J. J., Simkens, L. H., van Rooijen, J. M., van de Wouw, A. J., Ten Tije, A. J., Creemers, G. J. M., ... & Punt, C. J. (2017). Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Annals of Oncology*, 28(6), 1288-1293.
- Lacouture, M., & Sibaud, V. (2018). Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *American journal of clinical dermatology*, 19(1), 31-39.
- Lokich, J. J., & Moore, C. (1984). Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Annals of internal medicine*, 101(6), 798-800.
- Li, F. F., Hong, C. H. E. N., & e Li, G. S. (2018). Chemotherapy-induced hand-foot syndrome in rectal cancer treated with acupuncture. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion*, 28 (3), 151-155.
- Masuda, N., Lee, S. J., Ohtani, S., Im, Y. H., Lee, E. S., Yokota, I., & Toi, M. (2017). Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 376(22), 2147-2159.
- Meulendijks, D., Cats, A., Beijnen, J. H., & Schellens, J. H. (2016). Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity—ready for clinical practice? *Cancer treatment reviews*, 50, 23-34.
- National Institute Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. U.S (2009). Department of health and human services - National Institutes of Health, National Cancer Institute.
- Nikolaou, V., Syrigos, K., & Saif, M. W. (2016). Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome. *Expert opinion on drug safety*, 15(12), 1625-1633.
- Ogawa, C., Morita, M., Omura, A., Noda, T., Kubo, A., Matsunaka, T., ... & Kudo, M. (2017). Hand-foot syndrome and post-progression treatment are the good predictors of better survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a multicenter study. *Oncology*, 93(Suppl. 1), 113-119.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.
- Reyes-Habito, C. M., & Roh, E. K. (2014). Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(2), 203-e1.
- Sanmartín, O., Beato, C., Suh-Oh, H. J., Aragón, I., España, A., Majem, M., & Grávalos, C. (2019). Manejo clínico de los eventos adversos cutáneos en pacientes tratados con quimioterapia: consenso nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 110(6), 448-459.
- Si, X., Zhang, L., Wang, H., Zhang, X., Wang, M., Han, B., & Jin, F. (2019). Management of anlotinib-related adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer: Experiences in ALTER-0303. *Thoracic cancer*, 10(3), 551-556.
- Sheng, X., Yan, X., Chi, Z., Si, L., Cui, C., Tang, B., & Guo, J. (2019). Axitinib in combination with toripalimab, a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase IB trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(32), 2987.
- Suto, T., Ishiguro, M., Hamada, C., Kunieda, K., Masuko, H., Kondo, K., & Tomita, N. (2017). Preplanned safety analysis of the JFMC37-0801 trial: a randomized phase III study of six months versus twelve months of capecitabine as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *International journal of clinical oncology*, 22(3), 494-504.
- Xu, Y., Huang, Z., Lu, H., Yu, X., Li, Y., Li, W., & Fan, Y. (2019). Apatinib in patients with extensive-stage small-cell lung cancer after second-line or third-line chemotherapy: a phase II, single-arm, multicentre, prospective study. *British journal of cancer*, 121(8), 640-646.
- Yap, Y. S., Kwok, L. L., Syn, N., Chay, W. Y., Chia, J. W. K., Tham, C. K., & Soong, R. C. T. (2017). Predictors of hand-foot syndrome and pyridoxine for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 3(11), 1538-1545.
- Zielinski, C., Láng, I., Inbar, M., Kahán, Z., Greil, R., Beslija, S., & Brodowicz, T. (2016). Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(9), 1230-1239.