

## Identificação, prevenção e tratamento da síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: uma revisão sistemática

Identification, prevention and treatment of hand-foot syndrome induced by chemotherapy: a systematic review

Paulina Patente Pereira<sup>1</sup>, Reginaldo dos Santos Pedroso<sup>1,2</sup>, Maria Ângela Ribeiro<sup>1,3</sup>

*1 Programa de Residência em Área Profissional da Saúde (PRAPS), Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal de Uberlândia (UFU)*

*2 Escola Técnica de Saúde e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia (UFU)*

*3 Farmácia Clínica e Hospitalar do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Universidade Federal de Uberlândia (UFU)*

*e-mail: [ribeiromaribeiro@yahoo.com.br](mailto:ribeiromaribeiro@yahoo.com.br)*

---

Paulina Patente Pereira: <https://orcid.org/0000-0002-3588-9175>

Reginaldo dos Santos Pedroso: <http://orcid.org/0000-0003-3010-5754>

Maria Ângela Ribeiro: <http://orcid.org/0000-0002-1522-4299>

**Resumo:** A síndrome mão-pé é uma reação adversa experimentada por vários pacientes em tratamento para o câncer. Embora não apresente risco de vida, pode resultar na redução da dose com encurtamento da intensidade e duração do tratamento. Este trabalho teve como objetivo avaliar as evidências científicas relacionadas à prevenção e tratamento da síndrome mão-pé induzida por agentes quimioterápicos e identificar os principais sinais e sintomas que possibilitam o reconhecimento da síndrome. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sem restrições de idiomas, nas bases de dados Medline/PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde e Scopus, incluindo literatura cinzenta e busca manual. A inclusão dos artigos foi guiada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Dois revisores avaliaram os artigos e extraíram os dados. Foram incluídos nesta revisão 29 artigos, dentre ensaios clínicos randomizados, caso-controle, estudos observacionais, séries e relatos de casos. Os resultados apresentaram o uso da crioterapia e hidroterapia como as principais alternativas na prevenção da síndrome mão-pé. Evidenciaram também resultados satisfatórios com o uso do creme de ureia na prevenção e tratamento, e o uso de piridoxina ainda não apresenta resultados conclusivos. Quanto aos relatos e séries de

casos, se referem à redução e/ou suspensão do tratamento, e apresentaram opções para o tratamento da síndrome com diversos agentes terapêuticos. O grupo dos taxanos predominou entre os medicamentos indutores da síndrome mão-pé. O estudo possibilitou concluir que o reconhecimento de sinais e sintomas poderão auxiliar os prescritores na identificação da síndrome mão-pé. Quanto à profilaxia e tratamento observou-se um comportamento empírico e controverso entre os prescritores. Contudo, vale destacar a necessidade de pesquisas futuras para elucidar a etiologia e definir protocolos seguros de tratamento.

Palavras-chave: Síndrome mão-pé, Antineoplásicos, Neoplasias da mama, Onicólise, Taxoides.

**Abstract:** Hand-foot syndrome is an adverse reaction experienced by several patients undergoing treatment for cancer. Although not life-threatening, it may result in reduction in dosage with shortening of intensity and duration of treatment. The objective of this study was to evaluate the scientific evidences related to the prevention and treatment of the hand-foot syndrome induced by chemotherapeutic agents and to identify the main signs and symptoms that allow the recognition of the syndrome. This is a systematic review of the literature without language restrictions, in the Medline/PubMed, Health Virtual Library and Scopus databases, including gray literature and manual search. The inclusion of the articles was guided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). A total of 29 articles were included in this review, including randomized controlled trials, case-control, observational studies, series and case reports. The results showed the use of cryotherapy and hydrotherapy as the main alternatives in the prevention of hand-foot syndrome. There were also satisfactory results with the use of urea cream in the

prevention and treatment, and the use of pyridoxine still does not present conclusive results. Regarding the reports and case series, they refer to the reduction and / or suspension of the treatment, and presented options for the treatment of the syndrome with several therapeutic agents. The taxanes group predominated among the drugs inducing hand-foot syndrome. The study made it possible to conclude that the recognition of signs and symptoms may help prescribers to identify the hand-foot syndrome. Regarding prophylaxis and treatment, there was an empirical and controversial behavior among prescribers. However, it is worth highlighting the need for future research to elucidate the etiology and to define safe treatment protocols.

Key words: Hand-foot syndrome, Antineoplastic agents, Breast neoplasms, Onycholysis, Taxoids.

## **Introdução**

O câncer é uma doença em ascensão, com número crescente de casos a cada ano<sup>1</sup> e com necessidade de cuidado integral ao paciente<sup>2,3</sup>. Isto exige tanto o aumento do investimento nacional na pesquisa assim como a aplicação do conhecimento na prevenção, controle e manejo da doença em todos os seus segmentos<sup>3</sup>.

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) presumiu um aumento de 600.000 casos novos para o biênio 2018–2019, para todos os tipos da doença, exceto para não melanoma<sup>4</sup>. Por outro lado, a taxa de sobrevivência aumentou, com uma média de 92% para próstata e 85% para a neoplasia da mama<sup>4</sup>. Este aumento tem ocorrido devido ao diagnóstico precoce, aliado à consolidação de tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes<sup>4</sup>. 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 pacientes<sup>5</sup>.

A síndrome mão-pé (SMP) é também conhecida como eritema palmo-plantar, eritema acral ou reação de Burgdorf. É uma reação adversa experimentada por vários pacientes em tratamento com quimioterapia<sup>6</sup> com um potencial de toxicidade cutânea limitante ao uso da dose efetiva para o tratamento.

A incidência de SMP varia de 20 a 60% entre os pacientes tratados, de acordo com o fármaco em uso. Dentre 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<sup>5,6</sup>. No entanto, a SMP é um tema ainda bastante controverso em oncologia<sup>6</sup>.

Esta foi documentada pela primeira vez em 1974 por Zuehlke, destacando a sua

manifestação após o uso de mitotano<sup>7</sup>. Apresenta os seguintes sintomas: prurido, dor, edema e eritema acral nas palmas das mãos e/ou planta dos pés em graus variados, conforme descrito na Common Terminology Criteria for Adverse Events versão 5.0 (CTCAE, 2010)<sup>8</sup>. O CTCAE classifica a SMP em 3 graus, baseada na severidade do acometimento. 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 diárias<sup>8</sup>.

Inúmeras estratégias de prevenção e/ou tratamento têm sido empregadas na tentativa de prevenir e/ou reduzir a incidência de SMP, que são essenciais para a manutenção da quimioterapia e o alcance dos melhores resultados<sup>5,6</sup>.

Em uma revisão sistemática e meta-análise<sup>9</sup>, cujo objetivo foi avaliar a eficácia clínica das estratégias de prevenção de SMP disponíveis na literatura, os autores avaliaram medicamentos preventivos orais e tópicos e relatam que com o advento de novos fármacos, o que significa também novos efeitos adversos, estudos para estratégias de prevenção da SMP devem ser estimulados.

Portando, ainda há questões que precisam ser respondidas, dentre elas os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes e que caracterizam uma síndrome mão-pé; as estratégias de tratamentos propostos cujos mecanismos propiciam bons resultados tanto na prevenção quanto no tratamento, assim como a relação da SMP com onicomicoses<sup>10</sup>.

Dessa forma, o objetivo da presente revisão foi avaliar as evidências científicas relacionadas à 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 temas para pesquisas futuras nessa área.

## **Métodos**

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes do relatório de itens para revisões sistemáticas e meta-análises - PRISMA<sup>11</sup>. A pesquisa foi realizada nas bases de dados bibliográficas, abordando a síndrome mão-pé associada ao uso de medicamentos quimioterápicos. Foram utilizadas as bases de dados Medline (Pubmed), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e Scopus sem restrição de data. Cada banco de dados foi pesquisado em sua totalidade e não houve limites para idioma ou tipo de publicação. A primeira consulta às bases de dados foi realizada nos dias 29, 30 e 31/05/2017; incluindo literatura cinzenta e busca manual em agosto/2018 (Figura 1). Esta revisão sistemática foi protocolada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) e publicada sob nº CDR42019114757.

### **Critérios de elegibilidade e avaliação da qualidade**

A triagem inicial nas bases de dados foi realizada por dois dos pesquisadores (PPP e MAR), e foi utilizada para identificar estudos relevantes com base 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.

Em um segundo momento, seguindo as recomendações da Cochrane Prática Efetiva e Organização da Assistência<sup>12</sup>, os artigos compilados na etapa inicial foram analisados, tendo sido selecionados aqueles que atendessem todos os critérios de elegibilidade: 1) artigos com ensaios clínicos controlados 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 e 4) estudos observacionais, inclusive série de casos e relatos de caso, que relataram sintomas e propostas de tratamento para síndrome mão-pé, considerando a

escassez de publicações encontradas acerca do tema da pesquisa. A busca ocorreu com a utilização dos parâmetros descritos nos critérios de elegibilidade, nas bases anteriormente citadas, com o auxílio de quatro estratégias de pesquisa, variando descritores MeSH/DeCs e operadores booleanos (Quadro 1). 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)<sup>13</sup>.

A confiabilidade entre os examinadores foi mensurada com a função kappa<sup>14</sup>. Os cálculos resultaram em um valor de Kappa de 0,9 cujo resultado é considerado excelente.

## **Resultados**

Baseado nas estratégias definidas para a busca (Quadro 1) 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 2433 pacientes.

Os estudos dispersaram em vários periódicos com publicações por meio de ensaio clínico randomizado (06); caso-controle (01); estudo observacional retrospectivo (02);

série de casos (5) e relatos de casos (15). 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 (3), China (3), Índia (3), Líbano (2) e Turquia (2); seguido da Europa (n=7; 24,14%), com contribuições da Alemanha (3), Inglaterra (1), Itália (1) e França (2); América do Norte, com contribuições dos Estados Unidos (n=6; 20,69%). E Oceania e América do Sul cujas contribuições foram Austrália (01) e Brasil (02), 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 quanto à qualidade da evidência (Tabela 1)**

#### **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 induzidas por docetaxel. No primeiro estudo<sup>15</sup> 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, devido a alta taxa de desconforto durante o uso das luvas, 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 estudo<sup>16</sup>, os 45 pacientes que usaram a luva congelada foram avaliados quanto à onicólise e 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

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. O primeiro estudo<sup>17</sup>, randomizado e duplo-cego, os pesquisadores compararam a piridoxina com placebo na prevenção de síndrome mão-pé induzida por doxorrubicina 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 participantes do grupo A receberam piridoxina duas vezes ao dia e os participantes do grupo B receberam 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 estudo<sup>18</sup> o objetivo foi observar o efeito de “Tao-hong-si-wu-Tang”, uma preparação utilizada na medicina tradicional chinesa, comparado 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) 30g, Honghua (Flos Carthami) 30g, Shudihuang (Radix Rehmanniae Praepara-ta) 30g, Danggui (Radix Angélica Sinensis) 30g, Chuanxiong (Rhizoma Chuanxiong) 15g, Baishao (Radix Paeoniae Alba) 15g, Guizhi (Ramulus Cinnamomi) 15g, Chuanniuxi

(Radix Cyathulae) 15g, Gancao (Radix Glycyrrhizae) 6g e Dazao (Fructus Jujubae) três peças. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos A e B.

Os participantes do grupo A receberam a decocção 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 2 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 decocção 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 capecitabina<sup>19</sup>. 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, ocorra um declínio na capacidade antioxidante da pele<sup>19</sup>. 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 de Ren e colaboradores<sup>20</sup> 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. Foi um estudo randomizado e aberto, em que 871 pacientes foram tratados com 10% de creme a 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 SMP foi feita a cada 2 semanas até a 14<sup>a</sup>. semana. Uma vez que a síndrome ocorreu, os pacientes receberam qualquer creme, incluindo o creme à base de ureia.

Este estudo<sup>20</sup>, 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 SMP 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% CI, 0,344-0,608; p< 0. 001). Assim como a incidência de grau  $\geq 2$  HFSR (20,7% v 29,2%, respectivamente; OR, 0,635; 95% CI, 0,466 a 0,866; p=0,004). Os pesquisadores concluíram que o uso do creme à base de ureia reduz as taxas de síndrome mão-pé induzida por sorafenibe.

### **Piridoxina e Ureia: prevenção e tratamento**

Um estudo avaliou o uso de piridoxina para profilaxia da SMP entre 38 pacientes com câncer de mama metastático em uso de capecitabina<sup>21</sup> e comparou com dados histórico 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 assim como impede a exacerbação para um grau mais grave.

### **Uso de bloqueadores H2 associado a taxoides e incidência de síndrome mão-pé**

Kawaguchi e colaboradores<sup>22</sup> 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 SMP. 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 manteve 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 e colaboradores<sup>23</sup>, 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. Foi adotado como critério de inclusão mulheres com idade  $\geq 18$  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 estrógeno 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  $\geq 1$  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 1 a 5 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 min no máximo a uma temperatura de 34°C para proporcionar um efeito emoliente e anti-inflamatório; (2) banho de chuveiro durante 5 min para facilitar a remoção de escamas amolecidas durante o banho, seguido de pulverização com água termal e névoa, a fim de melhorar os efeitos anti-pruriginosos 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 ( $p = 0,0139$ ).

### **Séries e relatos de casos**

Estão descritos 15 relatos e cinco séries de casos, que incluíram a ocorrência da SMP em pacientes em uso de quimioterapia. Em uma das séries<sup>24</sup>, os pesquisadores observaram o evento da síndrome mão-pé em cinco pacientes após o uso de doxorubicina e ciclofosfamida, seguido de um taxoide em dose densa<sup>24</sup>, cujo tratamento necessitou do uso de pegfilgrastim. Dentre os casos, destacou-se o de uma paciente em tratamento para o câncer de mama. A paciente desenvolveu SMP 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 8 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 e colaboradores<sup>25</sup> 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 casos<sup>26</sup> de pacientes com câncer de mama metastático em tratamento com capecitabina e docetaxel que desenvolveram SMP, o tratamento de escolha foi vitamina E com resolução das manifestações da síndrome em todos os casos<sup>26</sup>.

Chew e colaboradores<sup>27</sup> 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 e colaboradores<sup>28</sup>, três mulheres desenvolveram erupções cutâneas nas mãos e pés durante tratamento quimioterápico. Estas pacientes foram submetidas a exames laboratoriais para análise micológica das lesões. Nos três casos, no exame direto para fungos observou-se hifas ramificadas e na cultura do material de duas das pacientes cresceu *Trichophyton rubrum*. As pacientes foram tratadas com antifúngicos: terbinafina, econazol e fluconazol. Esta conduta permitiu a continuidade do tratamento quimioterápico. Para os autores é importante diagnosticar os casos de infecções fúngicas associadas à SMP a fim de orientar o tratamento adequado.

Os relatos de casos incluíram 15 pacientes<sup>29-43</sup> 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 corticosteróides tópicos, piridoxina oral, sulfadiazina de prata, creme à base de ureia e de *aloe vera*. Também foi citado o uso de compressas frias e elevação das extremidades durante a infusão na tentativa de aumentar a tolerância da quimioterapia e impedir a indução da SMP.

Tanto os artigos publicados nas séries assim como nos relatos de casos apresentaram indicadores relacionados à síndrome mão-pé (Quadro 2), e demonstraram estratégias medicamentosas usadas no tratamento (Quadro 3).

## Discussão

A síndrome mão-pé (SMP) é uma reação adversa muito comum durante o tratamento com agentes quimioterápicos e é um 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 sepse<sup>29-44</sup>.

A identificação da síndrome mão-pé passa despercebida por vários profissionais da equipe. Os pacientes podem apresentar alguns dos 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 intra-esterno, virilhas, pernas, tórax e tronco<sup>29</sup>. Dentre vários fármacos indutores da SMP, 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 SMP<sup>17-22; 24-34</sup>. A maioria dos manejos para tratamento da SMP publicados foram relatos de casos. Nas opções de tratamento com o uso de fármacos, a posologia, a duração do tratamento e o desfecho variou muito entre os estudos.

A crioterapia, no estudo de Scotté<sup>16</sup> apresentou eficácia na prevenção da SMP, visto que, quando aplicada em certas áreas alvos como as mãos, promove vasoconstrição, que favorece à redução dos agentes tóxicos no sítio tratado<sup>45</sup>. Esta também foi apresentada nos relatos das séries de casos, embora a aplicação nas áreas afetadas pela SMP foi realizada com *bolsa de gelo*<sup>24</sup>. O gelo além de promover

vasoconstrição, tem ação antiinflamatória e reduz também o edema, pois facilita a oxigenação celular, contribuindo com redução da dor<sup>45</sup>.

O uso da piridoxina (vitamina B6) na prevenção da SMP demonstrou resultados controversos. Von Gruenigen e colaboradores<sup>17</sup> demonstraram que o uso de piridoxina não foi eficaz na prevenção da SMP, enquanto que Yoshimoto e colaboradores<sup>18</sup> 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<sup>19,20</sup> assim como no tratamento da síndrome mão-pé<sup>21</sup>. A ureia está entre os ativos que permitem a hidratação efetiva da pele, ou seja, é uma substância umectante. E esta propriedade lhe confere a capacidade de absorver a água do tecido<sup>46</sup>. 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 ativas<sup>46</sup>.

A hidroterapia foi uma estratégia não farmacológica que apresentou bons resultados no tratamento da SMP<sup>23</sup>. Nos benefícios encontrados com a hidroterapia incluíram ação antiinflamatória, emoliência e hidratação.

Das publicações, n=20 (69%) apresentaram resultados na forma de série e de relatos de casos. Em uma das séries de casos<sup>26</sup> 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 estáveis<sup>26</sup>.

O uso de analgésicos foi mencionado para alívio da dor na SMP. Os analgésicos da classe dos antiinflamatórios não esteroides são bastante utilizados na prática clínica. A

sua ação analgésica relaciona com inibição de prostaglandinas, substâncias que sensibilizam nociceptores cujo bloqueio promove analgesia<sup>48</sup>. 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 relatos<sup>31</sup> como alternativa para tratamento com resolução dos sintomas após um mês de uso. Dentre eles, o fludoxicortide e o clobetasol foram administrados usando a técnica de curativos oclusivos.

A sulfadiazina de prata também foi citada no tratamento da SMP em um dos casos. Neste, o paciente apresentava feridas abertas, cuja ação bactericida foi evidenciada com sucesso<sup>30</sup>. 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 sepse<sup>49</sup>. Outros antimicrobianos como a cloxalina oral e a gentamicina a 0,1% foram utilizadas e citadas 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<sup>28-30,41,42</sup>. A hidratação da pele é essencial em qualquer circunstância, portanto é imprescindível o uso de hidratantes tanto na prevenção assim como no tratamento da SMP, pois o ressecamento causa o rompimento da barreira epidérmica e redução da água, aumentando o risco de lesões<sup>46</sup>.

Em um dos relatos de casos foi apresentado o tratamento com creme a base de *aloe vera* (babosa)<sup>43</sup>. A *aloe vera* possui propriedades umectantes, emolientes,

antinflamatórias, cicatrizantes e regeneradoras de tecidos. Sugere-se que a manose-6-fosfato, o principal polissacarídeo presente na *aloe vera*, seja o 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 tromboxano B, o qual limita a produção de prostaglandina F2a, prevenindo a isquemia dérmica progressiva<sup>48,50-52</sup>.

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 onicólise e uma série de casos que abordou o caso de micoses no contexto da síndrome mão-pé<sup>27</sup>. Após a confirmação da infecção fúngica por meio de exame micológico realizados com base no raspado de lesão ungueal, O tratamento instituído foi com terbinafina, econazol e fluconazol<sup>27</sup>.

## **Conclusão**

Esta revisão apesar de uma limitação em relação à qualidade da literatura disponível, ofereceu um panorama geral do que é descrito na literatura sobre a síndrome mão-pé quanto à identificação, prevenção e tratamento.

Contudo, vale destacar a necessidade de pesquisas futuras com o objetivo de elucidar a etiologia e definir protocolos seguros de tratamento. Protocolos melhor definidos, como os cuidados pessoais e educação em saúde poderiam ser confrontados, além de estudos randomizados e prospectivos, para que a SMP pudesse ser melhor diagnosticada e controlada. O que parece haver é uma subnotificação da reação adversa.

No entanto, é evidente que o aparecimento da síndrome afeta a qualidade de vida das pacientes, sendo muitas vezes limitante das atividades de rotina, e a ocorrência não é rara. Dessa forma, estudos qualitativos e quantitativos precisam ser delineados no sentido de contribuir com o manejo dos pacientes, compreender a relação da síndrome com a autoestima, a fim de estabelecer estratégias para a promoção de saúde em pacientes oncológicos, seja através da divulgação de informações ou educação em saúde, e treinamento da equipe multiprofissional envolvida.

### **Colaboradores**

PPP trabalhou na concepção, análise, redação do artigo e aprovação da versão final a ser publicada. MAR trabalhou na concepção, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação da versão final a ser publicada. RSP trabalhou na revisão crítica do artigo e aprovação final da versão a ser publicada.

## REFERÊNCIAS

1. Sullivan R, Pramesh CS, Booth CM. Cancer patients need better care, not Just more technology. *Nature*. 2017; 549 (7672):325-328. DOI: 10.1038/549325a
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 874, de 16 de maio de 2013a. Dispõe sobre a Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874\\_16\\_05\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html) acessado em 03 de dezembro de 2018.
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 (24): 4977- 4981. DOI:10.1002/cncr.30854
4. BRASIL. Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/> acessado em 03 de dezembro de 2018
5. Anderson RT, Keating KN, Doll HA, Camacho F. The Hand-Foot Skin Reaction and Quality of Life Questionnaire: Na Assessment Tool for Oncology. *Oncologist*. 2015; 20(7): 831-8. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0219
6. Nagore, E.; Insa, A.; Sanmartín, O. Antineoplastic Therapy-Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia ('Hand-Foot') Syndrome. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2000; 1(4): 225-234. 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: 10.1159/000251603

8. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 Publish Date: November 27, 2017 U.S. Disponível em: [https://ctep.cancer.gov/.../electronic.../docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/.../electronic.../docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) Acessado em 03 de dezembro de 2018.

9. Macedo LT, Lima JP, dos Santos LV, Sasse AD. 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: 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: 10.1590/abd1806-4841.20186640

11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009. 62(10):1006-12. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005

12. EPaOoC (EPOC). EPOC resources for review authors. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. <http://epoc.cochrane.org/epoc-specific-resources-review-authors>.

13. 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): 383-394. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2010.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026)

14. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med.* 2005; 37(5):360-3. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Viera%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=15883903](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Viera%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15883903) Acessado em 03 de dezembro de 2018.
15. McCarthy AL, Shaban RZ, Gillespie K, Vick J. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. *Support Care Cancer.*2014; 22(5):1375-83. DOI: 10.1007/s00520-013-2095-x
16. Scotté F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S 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: 10.1200/JCO.2005.15.651
17. Von Gruenigen V, Frasura H, Fusco N, DeBernardo R, Eldermire E, Eaton S 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: 10.1002/cncr.25262
18. Zhao C, Chen J, Yu B, Wu X, Dai C, Zhou C et al. Effect of modified Taohongsiwu decoction on patients with chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *J Tradit Chin Med.* 2014; 34(1): 10-4.
19. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, Stahl M, Hegewisch-Becker S, Loeffler LM et al. Mapiisal 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: 10.1200/JCO.2014.60.4587

20. Ren Z, Zhu K, Kang H, Lu M, Qu Z, Lu L 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: 10.1200/JCO.2013.52.9651
21. Yoshimoto N, Yamashita T, Fujita T, Hayashi H, Tsunoda N, Kimura M 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: 10.1007/s12282-009-0171-3
22. Kawaguchi K, Ishiguro H, Morita S, Nakamura S, Ohno S, Masuda N et al. Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H<sub>2</sub> blockers: a multi-institution survey. *Breast cancer Res Treat.* 2011;130(2):627-34. DOI: 10.1007/s10549-011-1641-9
23. Dalenc F, Ribet V, Rossi AB, Guyonnaud J, Bernard-Marty C, de Lafontan B et al. Efficacy of a global supportive skin care programme with hydrotherapy after non-metastatic breast cancer treatment: randomized, controlled study. *Eur J. Cancer Care.* 2018; 27(1): 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/ecc.12735>
24. 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: 10.1200/JCO.2006.06.1143
25. Farhat MH, El-Saghir NS, Shamseddine Al. Hand-foot syndrome with docetaxel: a five-case series. *Ann Saudi Med.* 2008; 28(5): 374–377. *Ann Saudi Med.* 2008 Sep-Oct; 28(5): 374-377. DOI: 10.5144/0256-4947.2008.374
26. 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: 10.1016/j.breast.2005.07.007

27. Chew L, Chuen VS. Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract.* 2009; 15(1): 29-34. DOI:10.1177/1078155208096111
28. 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>
29. Corazza M, Minghetti S, Borghi A, Virgili A, Ballardini P. Hand-foot syndrom caused by docetaxel with no recurrence after switch to paclitaxel, a different taxane. *Int J Dermatol.* 2014; 53(3): e180-2. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05782.x
30. Richards KN, Ivan D, Rashid RM, Chon SY. Paclitaxel-induced acral erythema. *Arch Dermatolo.* 2012; 148(11):1333-4. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.2830
31. 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>
32. 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: 10.1177/0748233713511514
33. Sauter C, Saborowski A, Ockenfels HM. Unilaterale akrale Nekrosen als Abortivform einer palmoplantaren Erythrodisästhesie. *Hautarzt.* 2007; 58(7): 619-22. DOI 10.1007/s00105-006-1227-3
34. Akoglu G. Docetaxel-induced palmoplantar erythrodisesthesia syndrome and long-lasting multiple nail changes. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(2): 225-7. DOI: 10.4103/0253-7613.129326

35. Braghiroli CS, Ieiri R, Ocanha JP, Paschoalini RB, Miot HA. 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>
36. Jung S, Sehouli J, Patzelt A, Lademann J. Influence of mechanical stress on palmoplantar erythrodysesthesia-a case report. *Oncol Res Treat*. 2015; 38(1-2): 42-4. DOI: 10.1159/000370343
37. Qiao J, Fang H. Hand-foot syndrome related to chemotherapy. *CMAJ*. 2012; 184(15): E818. DOI: 10.1503/cmaj.111309
38. Mayumi K, Masafumi K, Youichi N. A Case of Docetaxel-Induced Erythrodisesthesia. *The Journal of Dermatology*. 2004; 31: 403-406. DOI:10.1111/j.1346-8138.2004.tb00692.x
39. Gurumurthi R, Nimmagadda RB, Mohan S. Docetaxel-induced Hand and Foot Syndrome in a Patient with Metastatic Breast Carcinoma. *Indian J Dermatol*, 2013; 58(5):380-2. DOI:10.4103/0019-5154.117309
40. Hoesly FJ , Baker SG, Gunawardane ND, Cotliar JA. 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: 10.1001/archdermatol.2011.320
41. Ankit Jain, Biswajit Dubashi. Docetaxel-induced hand foot syndrome: “Not dose is a sage dose”. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012; 3(2): 200-201. DOI: 10.4103/0976-500X.95534
42. Assi HA, Ayoub ZA, Jaber SM, Sibai HA, El Saghier NS. Management of Paclitaxel-induced hand-foot syndrome. *Breast Care (Basel)*. 2013; 8(3): 215-7. DOI: 10.1159/000352097

43. Simão AS, Lima EDRP, Souza RS, Faria TV, Azevedo GF. Hand-foot syndrome induced by chemotherapy: a case study. *Rev Bras Enferm.* 2012; 65(2): 374-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672012000200026>
44. Chan A, Cameron MC, Garden B, Boers-Doets CB, Schindler K, Epstein JB 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): 2231-2244. DOI: 10.1007/s00520-014-2564-x
45. Watkins AA, Johnson TV, Shrewsbury AB, Nourparvar P, Madni T, Watkins CJ, Feingold PL et al. Ice Packs Reduce Postoperative Midline Incision Pain and Narcotic Use: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg.* 2014; 219(3): 511-517. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.057>
46. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, Chittock J, Albenali L, Cork MJ. The Effect of an Emollient on Skin Barrier Structure and Function Skin. *Pharmacol Physiol* 2016;29:135-147. DOI: 10.1159/000445955
47. Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(2):184-94.
48. Wannmacher L, Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Medicamentos de uso corrente no manejo de dor e febre. *Ministério da Saúde.* 2012; 1(1):73-82.
49. Janusch M, Fischer M, Marsch ECH, Holzhausen HJ, Kegel T, Helmbold P. The hand-foot syndrome – a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2006;16(5):494-9.

50. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
  
51. Richardson J, Smith JE, McIntyre M et al. Aloe Vera for Preventing Radiation-induced Skin Reactions: A Systematic Literature Review. *Clinical Oncology*. 2005; 17: 478-484.
  
52. Hekmatpou D, Mehrabi F, Rahzani K , Aminiyan A. 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.

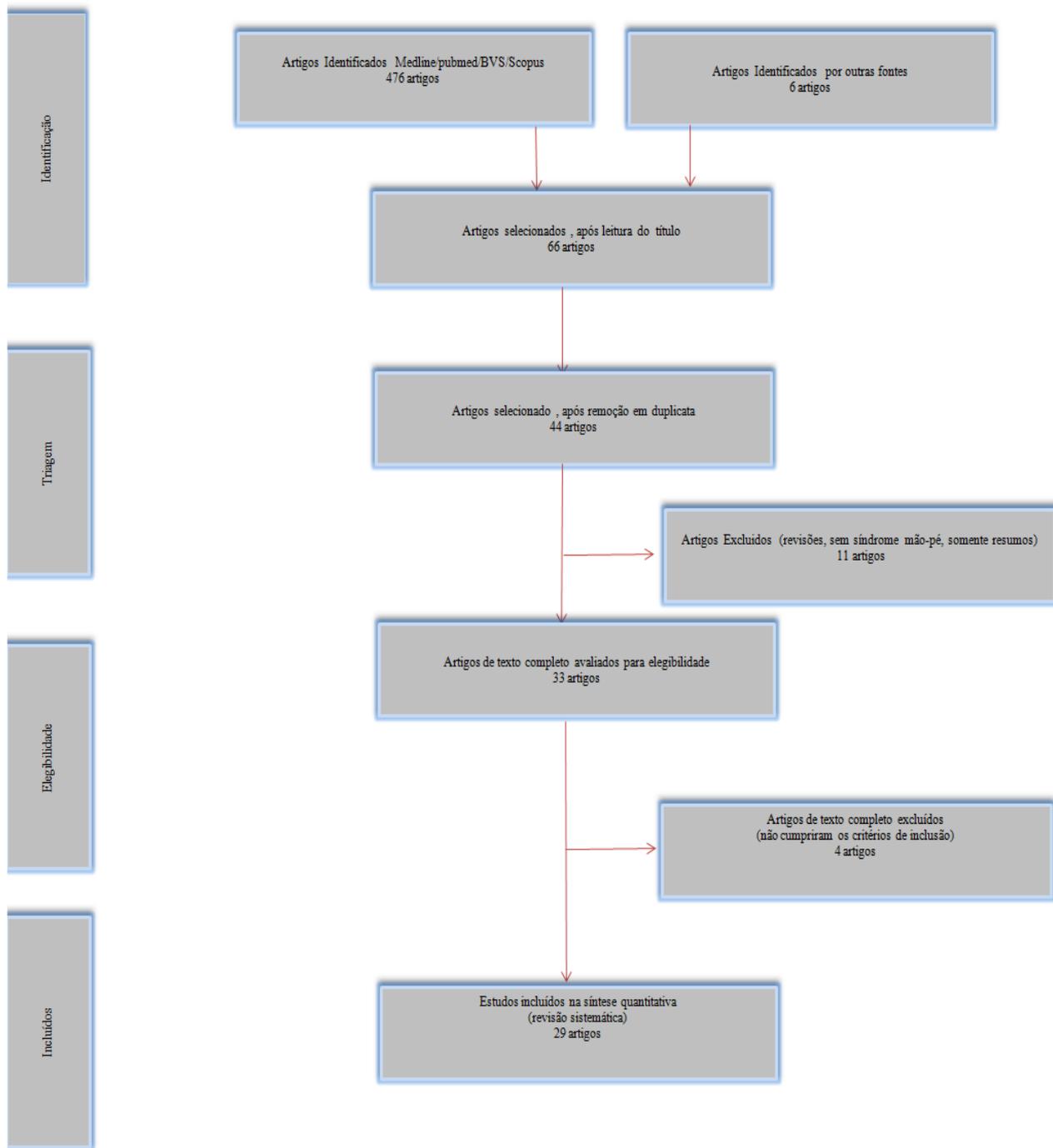


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos nas diferentes fases da revisão sistemática

**TABELA 1: Descrição dos artigos selecionados**

| <b>Referência</b>                        | <b>n</b> | <b>Idade média</b> | <b>Desenho</b>                                     | <b>Qualidade da evidência</b> |
|--|----------|--------------------|--|-------------------------------|
| McCarthy et al <sup>15</sup> (2014)      | 53       | 54,8               | Ensaio controlado randomizado                      | Alta                          |
| Scotté et al <sup>16</sup> (2005)        | 45       | 65                 | Caso-controle                                      | Moderada                      |
| Von Gruenigen et al <sup>17</sup> (2010) | 34       | 64                 | Duplo-cego, randomizado, ensaio clínico controlado | Alta                          |
| Zhao et al <sup>18</sup> (2014)          | 100      | 36-78              | Duplo-cego, randomizado e controlado               | Alta                          |
| Hofheinz et al <sup>19</sup> (2015)      | 152      | 31-88              | Estudo clínico randomizado fase III                | Alta                          |
| Ren et al <sup>20</sup> (2015)           | 871      | 51,8-52,0          | Estudo controlado randomizado                      | Alta                          |
| Yoshimoto et al <sup>21</sup> (2010)     | 78       | 55,0 -55,6         | Estudo retrospectivo                               | Moderada                      |
| Kawaguchi et al <sup>22</sup> (2011)     | 993      | Não informou       | Estudo observacional retrospectivo                 | Moderada                      |
| Dalenc et al <sup>23</sup> (2018)        | 70       | 70                 | Estudo controlado randomizado                      | Alta                          |
| Bardia et al <sup>24</sup> (2006)        | 5        | 54,2               | Série de casos                                     | Baixa                         |
| Farhat et al <sup>25</sup> (2008)        | 5        | 60,2               | Série de casos                                     | Baixa                         |
| Kara et al <sup>26</sup> (2006)          | 5        | 51,2               | Série de casos                                     | Baixa                         |
| Chew et al <sup>27</sup> (2009)          | 4        | 51                 | Série de casos                                     | Baixa                         |
| Wang et al <sup>28</sup> (2016)          | 3        | 47-85              | Série de casos                                     | Baixa                         |
| Corazza et al <sup>29</sup> (2014)       | 1        | 60                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Richards et al <sup>30</sup> (2012)      | 1        | 66                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Housholder et al <sup>31</sup> (2012)    | 1        | 63                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Ozkol et al <sup>32</sup> (2016)         | 1        | 24                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Sauter et al <sup>33</sup> (2007)        | 1        | 76                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Akoglu et al <sup>34</sup> (2014)        | 1        | 52                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Braghiroli et al <sup>35</sup> (2017)    | 1        | 73                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Jung et al <sup>36</sup> (2015)          | 1        | 43                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Qiao et al <sup>37</sup> (2012)          | 1        | 59                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Mayumi et al <sup>38</sup> (2004)        | 1        | 70                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Gurumurthi et al <sup>39</sup> (2013)    | 1        | 52                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Ankit et al <sup>41</sup> (2012)         | 1        | 45                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Assi et al <sup>42</sup> (2013)          | 1        | 72                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |
| Simão et al <sup>43</sup> (2012)         | 1        | 37                 | Relato de caso                                     | Baixa                         |

## QUADRO 1: Estratégia de Pesquisa

### 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" "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"; "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"

### 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" "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"

---

**QUADRO 2: Descrição dos indicadores da síndrome mão-pé**

| Referência (ano)                      | Sinais e Sintomas   | Localização no corpo   | Medicamento indutor   |
|---------------------------------------|---|--|---|
| Bardia et al <sup>24</sup> (2006)     | Formigamento, queimação, vermelhidão, perda da sensibilidade, rachaduras e descamação; edema e bolhas.                            | Palmas das mãos e dos calcanhares; bolhas nos pés  | ACT(Paclitaxel) e Pegfilgrastim; ACT(Docetaxel) e Filgrastima; Docetaxel                    |
| Farhat et al <sup>25</sup> (2008)     | 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, Epirubicina e Ciclofosfamida) e Docetaxel; ACT(Docetaxel) e Filgrastima. |
| Kara et al <sup>26</sup> (2006)       | Lesões cutâneas descamativas.   | Pele, mão e unhas.   | Docetaxel, Capecitabina e Ácido Zoledrônico   |
| Chew et al <sup>27</sup> (2009)       | 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 <sup>28</sup> (2016)       | Descamação, dor e prurido e eritema; físsuras, 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 <sup>29</sup> (2014)    | 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 <sup>30</sup> (2012)   | Eritema, edema, dor e perda da sensibilidade.   | Pele das mãos e pés.   | Paclitaxel  |
| Housholder et al <sup>31</sup> (2012) | Erupção, prurido, dor, edema, telangiectasias e cutículas eriçadas.   | Dorso das mãos, unhas proximais e cutículas.   | Paclitaxel  |
| Ozkol et al <sup>32</sup> (2016)      | Eritema, dor, edema, hiperpigmentação e descamação.   | Palma das mãos, planta dos pés, face e pescoço.  | Docetaxel   |
| Sauter et al <sup>33</sup> (2007)     | Parestesia, edema, dor, bolhas, ulceração.  | Pontas dos dedos distais da mão.   | Capecitabina  |

**QUADRO 2 – Continuação**

|                                       |  |   |                           |
|---------------------------------------|--|---|---------------------------|
| Akoglu <sup>34</sup> (2014)           | Vermelhidão, eritema, perda da sensibilidade, descamação, dor, formigamento e sensação de queimação e onicolise. | Palma das mãos, planta dos pés e unhas.   | Docetaxel                 |
| Braghiroli et al <sup>35</sup> (2017) | Edema, eritema, descamação, ulceração, vesicopústulas e sensação de queimação.                                   | Mãos, punhos, pernas e pés.   | Trastuzumabe e Paclitaxel |
| Jung et al <sup>36</sup> (2015)       | Formigamento, prurido, eritema, dor, erupção maculopapular, erosões e lesões na pele infra-esternal.             | Pontas dos dedos da mãos e planta dorsal e medial do pé direito; cotovelos e braços, costas e coxa dorsal.  | Doxorrubicina peguilato   |
| Qiao et al <sup>37</sup> (2012)       | Eritema, edema e dor em lesões na pele infra-esternal.   | Palmas das mãos e solas dos pés   | Capecitabina              |
| Mayumi et al <sup>38</sup> (2004)     | Dor, formigamento, eritema, edema.   | Mãos, sola dos pés e rosto.   | Docetaxel                 |
| Gurumurthi et al <sup>39</sup> (2013) | Lesões, dor, eritema, formigamento, edema.   | Pele, palmas das mãos, sola dos pés.  | Docetaxel                 |
| Hoesly et al <sup>40</sup> (2011)     | Erosões, dor, ulceração, edema, eritema, fissura, erosões.   | Mãos e pés; palmas das mãos; polegar direito solas e espaços interdigitais dos pés; culturas de feridas obtidas de ambas as mãos e pés apresentaram <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . | Capecitabina              |
| Ankit et al <sup>41</sup> (2012)      | Dor, descamação  | Mãos, pele, dorso da mão e palmas das mãos.   | Docetaxel                 |
| Assi et al <sup>42</sup> (2013)       | Eritema, edema, disestesia, formigamento, friabilidade, ulceração e bolhas.                                      | Área maxilar, pescoço, mãos e pés; unhas, pontas dos dedos das mãos e dos pés.  | Paclitaxel                |
| Simão et al <sup>43</sup> (2012)      |  |   | Capecitabina              |

---

ACT= A(Adriamicina ou doxorrubicina); C(Ciclofosfamida); T(Taxol<sup>®</sup>=paclitaxel ou Taxotere<sup>®</sup>=docetaxel)

---

**QUADRO 3: Estratégias de tratamento medicamentoso para síndrome mão-pé**

| <b>Autor (ano)</b>  | <b>Tratamento proposto</b>   | <b>Desfecho</b>   |
|---|--|---|
| Bardia et al <sup>24</sup> (2006)<br>Corazza et al <sup>29</sup> (2014) | Analgésicos e curativos úmidos; bolsas de gelo.<br>Multivitamínico EV, emoliente tópico e esteróide tópico.  | Lesões de pele foram recuperadas em 8 semanas.<br>Sintomas começaram a desaparecer quatro dias após o início do tratamento.   |
| Richards et al <sup>30</sup> (2012)                                     | 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 <sup>31</sup> (2012)                                   | 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 <sup>32</sup> (2016)  | 1-Prednisolona 40mg/dia (1- 4 dias)<br>2-Feniramina 22,75mg/mL/dia 4xdia (2-4 dias)<br>3-Furoato de Mometasona tópico 2xdia (3-10 dias)<br>4-Ureia tópico 2xdia (4-10 dias).         | No 7º dia de tratamento, o edema e o eritema diminuíram.  |
| Sauter et al <sup>33</sup> (2007)<br>Akoglu et al <sup>34</sup> (2014)  | Ligaduras de gaze com fucidina.<br>Esteroides tópicos, piridoxina oral (250 mg/dia); elevação das extremidades durante a infusão e aplicação de compressa fria.                      | Cicatrização local completa.<br>As lesões regrediram por completo após 1 semana; sintomas de disestesia mantiveram.   |
| Braghiroli et al <sup>35</sup> (2017)                                   | 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 fludrocortide. | Após cinco dias ocorreu melhora significativa da dor e das lesões.  |
| Jung et al <sup>36</sup> (2015)   | Antioxidante (Mapisal <sup>®</sup> )-3xdia durante 3 dias.   | Os sintomas passaram de grau 3 para grau 1-2.<br>As lesões da pele infra-esternal desapareceram após 1 semana do tratamento local.  |
| Qiao et al <sup>37</sup> (2012)   | Ureia tópico   | Os sintomas passaram de grau 3 para grau 1-2.<br>As lesões da pele infra-esternal desapareceram após 1 semana do tratamento local.  |
| Mayumi et al <sup>38</sup> (2004)                                       | Propionato de clobetasol usando a técnica de curativo oclusivo (ODT)/ valerato de dexametasona (Voalla <sup>®</sup> ) para lesão facial.   | A dor e o eritema regrediram, deixando pigmentação e descamação. O eritema facial não foi tratado no início, pois se pensava que a lesão facial não estava associada ao eritema acral, porém devido evolução foi tratado com valerato de dexametasona e analgésico com resultado satisfatório |

---

**QUADRO 3: Estratégias de tratamento medicamentoso para síndrome mão-pé (continuação)**

---

|                                       |   |   |
|---------------------------------------|---|---|
| Gurumurthi et al <sup>39</sup> (2013) | Esteroides parenterais  | Os sintomas foram resolvidos após quatro dias e o regime de quimioterapia.  |
| Hoesly et al <sup>40</sup> (2011)     | Creme de fluocinonida 0,05%; creme de lactato de amônio 12%; pomada de mupirocina, creme econazol e ciprofloxacina oral. O uso da ciprofloxacina foi devido a uma suspeita clínica de super infecção cutânea e história de paroníquia por <i>pseudomonas aeruginosa</i> . | A super infecção por pseudomonas pós SMP foi considerada a fonte mais provável de sepse, embora os resultados das hemoculturas permaneceram negativos. Apesar da antibioticoterapia endovenosa de amplo espectro e medidas agressivas de ressuscitação, a paciente morreu em menos de 24 horas. |
| Ankit et al <sup>41</sup> (2012)      | Emolientes e analgésicos  | O tratamento sintomático da SMP foi satisfatório e os ciclos adicionais de docetaxel foram continuados no intervalo usual sem agravamento adicional das lesões  |
| Assi et al <sup>42</sup> (2013)       | 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 <sup>43</sup> (2012)      | Creme de aloe vera 3x ao dia  | Regressão da SMP em 10 dias após o início do tratamento; melhoria da qualidade de vida e retomada do tratamento quimioterápico.   |

---