




## Intervenções tópicas para prevenção de síndrome mão-pé decorrente de terapia antineoplásica: revisão de escopo

Topical interventions for preventing hand-foot syndrome resulting from antineoplastic therapy: A scoping review

Intervenciones tópicas para prevenir el síndrome mano-pie resultante de la terapia antineoplásica: revisión del alcance


### Como citar este artigo:

Reis FCGP, Meneses AG, Mazoni SR, Silveira RCCP, Reis PED, Vasques CI. Topical interventions for preventing hand-foot syndrome resulting from antineoplastic therapy: A scoping review. Rev Esc Enferm USP. 2023;57:e20230107. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2023-0107en>

 Fernanda Cristina Gialaim Purcino dos Reis<sup>1</sup>

 Amanda Gomes de Meneses<sup>1</sup>

 Simone Roque Mazoni<sup>1</sup>

 Renata Cristina de Campos Pereira Silveira<sup>2</sup>

 Paula Elaine Diniz dos Reis<sup>1</sup>

 Christiane Inocência Vasques<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Enfermagem, Brasília, DF, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Departamento de Enfermagem Fundamental, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

### ABSTRACT

**Objective:** To map topical interventions used to prevent hand-foot syndrome in cancer patients undergoing antineoplastic therapy. **Method:** This is a scoping review reported in accordance with the recommendations of PRISMA-ScR (extension for scoping review) and the Joanna Briggs Institute Manual. The searches were carried out in the electronic databases CINAHL, Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus, Web of Science; and gray literature (Google Scholar, Pro-Quest). **Results:** The searches resulted in 12,016 references and the final sample consisted of 45 studies. A total of 42 topical interventions were identified, including: moisturizing creams, corticosteroids, acids, mapisal, silymarin, and henna. However, urea was the most cited intervention (62%). As for the presentations of the interventions, they varied among creams, ointments, gels, hydrocolloids, decoctions, patches, powders, oils, and soaps. **Conclusion:** The results allowed reviewing topical interventions, with emphasis on the use of urea and moisturizing creams. However, most of the interventions identified in this review require evaluation in future studies for better understanding of their benefits.

### DESCRIPTORS

Hand-Foot Syndrome; Oncology Nursing; Nursing Care; Skin Care; Review.

### Autor correspondente:

Christiane Inocência Vasques.  
Campus Universitário Darcy  
Ribeiro, Asa Norte,  
70910-900 – Brasília-DF, Brasil  
chvasques@unb.br

Recebido: 20/04/2023  
Aprovado: 05/09/2023

## INTRODUÇÃO

A síndrome mão-pé (SMP), também conhecida como eritrodismestesia palmo-plantar, é uma toxicidade dermatológica que atinge pacientes com câncer submetidos à quimioterapia e/ou terapia alvo. A SMP foi descrita pela primeira vez em 1974<sup>(1)</sup> e caracteriza-se por parestesia, formigamento nas palmas das mãos, dedos e plantas dos pés, que podem evoluir para dor em queimação, eritema demarcado com ou sem edema, descamação da pele, fissuras e ulceração. Quando ocorre, a SMP é, geralmente, graduada de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente. De acordo com o CTCAE<sup>(2)</sup> (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos, da sigla em inglês), sua gravidade pode ser classificada em grau 1 (sintomas leves), grau 2 (sintomas moderados) e grau 3 (sintomas severos).

Apesar de a patogênese da SMP ainda não ter sido completamente elucidada, uma das teorias afirma que ela pode ser causada pelo acúmulo de quimioterapia nas glândulas écrinas, que são mais numerosas nas palmas das mãos e plantas dos pés, podendo causar metaplasia e necrose focal do epitélio do ducto écrino<sup>(3)</sup>. Estudos apontam que a SMP tem uma alta incidência entre os pacientes submetidos à quimioterapia, variando de 2% a 60%<sup>(4)</sup>, sendo ainda maior entre pacientes que fazem uso do antineoplásico capecitabina (47 a 71%)<sup>(5)</sup>. A relevância clínica da SMP está relacionada, principalmente, ao impacto na qualidade de vida dos pacientes. Os sinais e sintomas, como dor e desconforto nas mãos, podem limitar as atividades de vida diária como caminhar, segurar objetos e executar tarefas simples. A presença de fissuras e lesões cutâneas pode dificultar o autocuidado, como a higiene pessoal. Em alguns casos, podem ocorrer infecções em decorrência da perda da integridade da pele. A gravidade dos sintomas está relacionada ao acúmulo de doses de quimioterapia, podendo agravar-se a cada ciclo<sup>(6)</sup>. Assim, o desenvolvimento da SMP pode interferir no tratamento, uma vez que a redução de dose ou interrupção da quimioterapia pode ser necessária para melhora dos sintomas<sup>(7,8)</sup>.

Antes do início do tratamento, o paciente deve ser orientado pela equipe de enfermagem quanto a identificação precoce de sinais e sintomas da SMP e a tomar algumas medidas preventivas com o objetivo de reduzir o atrito da pele da região da palma das mãos e planta dos pés, como uso de roupas e sapatos mais largos, evitar exposição a calor excessivo e manter a hidratação das mãos e dos pés por meio da aplicação de hidratantes e emolientes duas vezes ao dia<sup>(9)</sup>.

Todavia, diversas intervenções tópicas vêm sendo avaliadas para prevenção da SMP. A intervenção mais estudada, até então, é a aplicação de creme à base de ureia nas palmas das mãos e plantas dos pés, que tem se mostrado uma estratégia segura e efetiva para prevenir a ocorrência e desenvolvimento de graus mais elevados de SMP<sup>(10)</sup>. O potencial queratolítico da ureia diminui a hiperqueratose das mãos e pés, frequente nesses pacientes, e auxilia na hidratação e suavidade da pele. Outras intervenções, entretanto, também vêm sendo avaliadas, como a piridoxina tópica, que é recomendada para os pacientes com SMP, dada a similaridade com os sintomas de deficiência de vitamina B6. No entanto, estudos que avaliaram o uso de piridoxina não identificaram redução da incidência de SMP nos pacientes que utilizaram esta intervenção<sup>(5,11)</sup>. Além disso, o uso

de corticosteroides também tem sido investigado, pois sua ação reduz a inflamação e a dor<sup>(6)</sup>.

Vários estudos têm sido realizados para avaliar e identificar intervenções que sejam efetivas na prevenção da SMP e algumas revisões sistemáticas que avaliaram intervenções para prevenção da SMP foram identificadas<sup>(3,12-18)</sup>; contudo, tais revisões abordam intervenções específicas, como creme à base de ureia, piridoxina e creme hidratante/emoliente. Sabe-se, entretanto, que outras intervenções também têm sido descritas na literatura para a prevenção da SMP, como fitoterápicos, corticosteroides tópicos, entre outros; porém, estas intervenções ainda não foram analisadas por revisões sistemáticas publicadas até o momento. Entretanto, as revisões sistemáticas já publicadas restringem-se a avaliar intervenções específicas e, portanto, seus resultados não permitem observar o universo de intervenções existentes e que vêm sendo avaliadas para prevenção da SMP. Dessa forma, verifica-se a necessidade de fornecer um sumário das evidências disponíveis acerca das intervenções tópicas, bem como identificar quaisquer lacunas na literatura existente.

Assim, esta revisão de escopo tem como objetivo mapear as intervenções tópicas utilizadas para a prevenção da SMP em pacientes com câncer submetidos a terapia antineoplásica, a saber: quimioterapia/terapia alvo.

## MÉTODO

### PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão de escopo foi realizada de acordo com a metodologia proposta pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)<sup>(19)</sup> e relatada em concordância com o guia “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews*” (PRISMA-ScR)<sup>(20)</sup>. O protocolo desta revisão foi registrado na plataforma Open Science Framework (OSF)<sup>(21)</sup> sob número de registro DOI 10.17605/OSF.IO/Y9SB4<sup>(22)</sup>.

### CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Esta revisão buscou responder a seguinte pergunta norteadora: “Quais são as intervenções tópicas usadas para prevenir síndrome mão-pé em pacientes adultos com câncer submetidos à quimioterapia/terapia alvo?”. Tal pergunta foi formulada a partir da estratégia PCC<sup>(23)</sup>, sendo P (População): pacientes adultos com câncer; C (Conceito): intervenções tópicas usadas para prevenir síndrome mão-pé; e C (Contexto): quimioterapia/terapia alvo.

Os critérios de seleção foram estabelecidos com base na questão norteadora, a partir da estratégia PCC. Foram incluídos os seguintes tipos de estudos: a) quanto a população – estudos realizados em pacientes com câncer maiores de 18 anos; b) quanto ao conceito – estudos que avaliaram intervenções tópicas para prevenir a SMP; c) quanto ao contexto – estudos que avaliaram pacientes submetidos à quimioterapia/terapia alvo em regime de internação ou ambulatorialmente; d) quanto ao delineamento – ensaios clínicos controlados aleatorizados; ensaios clínicos controlados não aleatorizados; estudos de coorte prospectivos e retrospectivos; estudos de caso-controle; estudos transversais analíticos; séries de casos; revisões e guidelines; b) quanto ao tipo de publicação – artigos publicados em

periódicos, dissertações, teses e monografias. Apenas estudos publicados em alfabeto latino-romano foram incluídos. Não se utilizou restrição em relação ao período de publicação.

Por outro lado, foram excluídos estudos que avaliaram intervenções tópicas para a prevenção da SMP em pacientes pediátricos com câncer submetidos à quimioterapia/terapia alvo, em regime de internação ou ambulatorial; estudos que avaliaram intervenções não tópicas para a prevenção da SMP em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia/terapia alvo; estudos que avaliaram intervenções tópicas para o tratamento de SMP em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico/terapia alvo (classificação da SMP igual ou maior ao grau II); estudos que avaliaram o uso de intervenções tópicas para a prevenção da SMP em pacientes submetidos a outro tipo de terapias que não quimioterapia/terapia alvo; estudos que relataram o início da terapia tópica para prevenção da SMP após a terceira administração de quimioterapia/terapia alvo; relatos de casos, cartas, resumos de congressos, pareceres de especialistas, capítulo de livro, protocolos de pesquisa e estudos pré-clínicos. Os tipos de publicação mencionados acima foram excluídos, pois não possibilitariam, por suas características, identificar as informações que responderiam ao objetivo desta revisão. Também foram excluídos estudos publicados em idiomas que não usam o alfabeto latino-romano.

## FONTES DE INFORMAÇÃO

As buscas foram realizadas nas seguintes bases eletrônicas de dados: CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health); Cochrane CENTRAL; EMBASE; LILACS (Literatura da América Latina e Caribe em Ciências da Saúde); LIVIVO; PubMed; Scopus e Web of Science Core Collection. Além disso, a busca foi realizada na literatura cinzenta e acessada por meio das seguintes bases: Google Scholar e Pro-Quest Theses and Dissertations. Buscas adicionais foram realizadas nas listas de referências dos estudos incluídos. As buscas foram realizadas em 03 de julho de 2022 e atualizadas em 06 de fevereiro de 2023.

## ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi desenvolvida a partir de descritores controlados e não controlados, presentes nos tesaurus do MeSH, DeCS, Títulos Cinahl e Emtree, bem como palavras-chave identificadas no texto e título de estudos potencialmente elegíveis. Uma vez selecionados os termos referentes ao acrônimo PCC, foram realizados ensaios no PubMed e CINAHL, com registro nas fontes de informação. Dessa forma, optou-se por utilizar os elementos da estratégia de busca referentes a P-População e ao C-Conceito.

Durante a seleção de título e resumo na íntegra, foram considerados tais elementos, a fim de identificar estudos pertinentes à revisão proposta. Por meio do operador booleano (OR), elaborou-se uma estratégia de busca única, validada por três pesquisadores, sendo um com expertise na temática, outro com expertise na temática e no método e um terceiro com expertise no método. Tal estratégia foi adaptada às bases de dados, bem como para a literatura cinzenta. Ressalta-se que para ampliar a busca, não foi utilizado descritor referente ao item

“C – Contexto” da questão. A lista de referências dos estudos incluídos também foi consultada a fim de identificar estudos que pudessem ser incluídos na revisão. A estratégia de busca utilizada em cada uma das bases eletrônicas de dados está disponível no Quadro 1.

## SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIA

Após identificação dos estudos nas bases eletrônicas de dados, estes foram exportados para o gerenciador de referências EndNote Web<sup>(24)</sup> para remoção de duplicatas e, em seguida, a lista de referências foi enviada para o Rayyan<sup>(25)</sup>, onde foi realizada a fase 1, na qual dois revisores (F.C.G.P.R e A.G.M), de forma mascarada, avaliaram os títulos e resumos dos estudos identificados. Aqueles estudos que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos. Na fase 2, os estudos foram lidos na íntegra pelos mesmos revisores, também de forma mascarada, que novamente aplicaram os critérios de inclusão e exclusão para selecionar os estudos. Tanto na fase 1 quanto na fase 2, quando os dois revisores não chegaram a um consenso, o terceiro revisor com expertise na temática foi acionado para avaliar o estudo e tomar a decisão final.

## PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos, dois formulários de coleta de dados foram desenvolvidos pelos autores. Um deles foi utilizado para coletar os dados de estudos de intervenção e revisões sistemáticas, denominado grupo I, que contemplava os seguintes dados: características do estudo (autor, ano e país de origem do estudo, título, delineamento, objetivo), características da população/contexto (amostra, tipo de câncer, quimioterapia/terapia alvo, escala utilizada) e características da intervenção/conceito (intervenção e resultados principais). O outro formulário foi utilizado para coletar os dados referentes a revisões integrativas, narrativas e guidelines, denominado grupo II, que contemplava as seguintes informações: características do estudo (autor, ano, país de origem, título, delineamento e objetivo) e características da intervenção/conceito (intervenção e resultados principais). Dois revisores (F.C.G.P.R e A.G.M) realizaram um teste piloto para avaliar se os formulários de coleta de dados propostos permitiam coletar todos os dados necessários para a análise qualitativa. As informações dos estudos incluídos na fase 2 foram extraídas, de maneira independente, com o uso de planilhas do Microsoft Excel<sup>®</sup>.

## SUMÁRIO DOS RESULTADOS

Os dados coletados foram apresentados de forma descritiva, por meio de tabelas e figuras, acompanhados de sumário narrativo. Os dados extraídos foram: ano de publicação dos estudos, país de origem, delineamento, mapeamento das intervenções, principais resultados dos estudos, principais cânceres estudados, os protocolos quimioterápicos utilizados, bem como as escalas mais utilizadas para a graduação da SMP. Foram criadas categorias de análise para cada uma das intervenções identificadas, agrupadas em seis categorias de análise, a saber: ureia, cremes hidratantes, ácidos, anti-inflamatórios/antioxidantes, fitoterapia e demais intervenções, destacando as características dos estudos, principais resultados, recomendações para a prática clínica, as

**Quadro 1** – Estratégias de busca aplicada e adaptada à cada base de dados – Brasília, DF, Brasil, 2023.

Base de Dados	Estratégia de Busca
CINAHL	(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR “antineoplastic agents” OR “drug therapy”) AND (“Hand-foot Syndrome” OR “hand foot syndrome” OR “syndrome hand foot” OR “syndromes hand foot” OR “chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia” OR “chemotherapy induced acral erythema”)
COCHRANE CENTRAL	(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR “antineoplastic agents” OR “drug therapy”):ti,ab,kw AND (“Hand-foot Syndrome” OR “hand foot syndrome” OR “syndrome hand foot” OR “syndromes hand foot” OR “chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia” OR “chemotherapy induced acral erythema”):ti,ab,kw
EMBASE	(‘hand foot syndrome’/exp) AND (‘malignant neoplasm’/mj) OR ‘cancer therapy’/mj) OR ‘antineoplastic agent’/mj) OR ‘cancer chemotherapy’/mj) OR ‘cancer combination chemotherapy’/mj) AND [embase]/lim
LILACS	(Neoplasias OR Neoplasms OR Neoplasias OR Tumor OR “Tumor Maligno” OR Tumores OR “Tumores Malignos” OR antineoplásicos OR “antineoplastic gentes” OR antineoplásicos OR “Agente Antineoplásico” OR “Agente Antitumoral” OR “Agentes Antineoplásicos” OR “Agentes Antitumorais”) AND (“Síndrome Mão-Pé” OR “Hand-Foot Syndrome” OR “Síndrome Mano-Pie”)
LIVIVO	(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR “antineoplastic agents” OR “drug therapy”) AND (“Hand-foot Syndrome” OR “hand foot syndrome” OR “syndrome hand foot” OR “syndromes hand foot” OR “chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia” OR “chemotherapy induced acral erythema”)
PUBMED	(“Neoplasms”[MeSH Terms:noexp] OR “neoplasms/therapy”[MeSH Terms] OR “neoplasm”[All Fields] OR “tumor”[All Fields] OR “tumors”[All Fields] OR “neoplasia”[All Fields] OR “neoplasias”[All Fields] OR “cancer”[All Fields] OR “cancers”[All Fields] OR “antineoplastic agents”[MeSH Terms] OR “antineoplastic agents”[All Fields] OR “drug therapy”[MeSH Terms]) AND (“hand foot syndrome”[MeSH Terms] OR “hand foot syndrome/prevention and control”[MeSH Terms] OR “hand foot syndrome”[All Fields] OR “Hand-Foot Syndromes”[All Fields] OR “syndrome hand foot”[All Fields] OR “syndromes hand foot”[All Fields] OR “chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia”[All Fields] OR “chemotherapy induced acral erythema”[All Fields])
SCOPUS	TITLE-ABS (neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR “antineoplastic agents” OR “drug therapy”) AND TITLE-ABS (“Hand-foot Syndrome” OR “hand foot syndrome” OR “syndrome hand foot” OR “syndromes hand foot” OR “chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia” OR “chemotherapy induced acral erythema”)
WEB OF SCIENCE	(TS = (Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR “antineoplastic agents” OR “drug therapy”)) AND TS = (“Hand-foot Syndrome” OR “hand foot syndrome” OR “syndrome hand foot” OR “syndromes hand foot” OR “chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia” OR “chemotherapy induced acral erythema”)
Literatura Cinzenta	Estratégia de Busca
GOOGLE SCHOLAR	(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR “antineoplastic agents” OR “drug therapy”) AND (“Hand-foot Syndrome” OR “hand foot syndrome” OR “chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia”)
PRO-QUEST	(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR “antineoplastic agents” OR “drug therapy”) AND (“Hand-foot Syndrome” OR “hand foot syndrome” OR “syndrome hand foot” OR “syndromes hand foot” OR “chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia” OR “chemotherapy induced acral erythema”)

limitações e direções para estudos futuros. Cabe destacar que as intervenções tópicas mapeadas foram descritas de acordo com seu princípio ativo e concentração, quando apresentados. Os dados coletados foram agrupados para refletir os temas principais ou recorrentes relacionados ao objetivo da revisão. Para o sumário dos resultados foram observadas as orientações contidas no Manual de Síntese de Evidências do Instituto Joanna Briggs<sup>(19)</sup>.

## ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão de escopo, a pesquisa não foi submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS

### SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As buscas nas bases eletrônicas de dados resultaram em 12.016 referências. Após a remoção das duplicatas, restaram 6.463 referências, das quais 6.344 foram excluídas na fase 1. Cento e dezenove estudos foram selecionados para leitura na íntegra e 74 deles foram excluídos pelos motivos listados na Figura 1. A amostra final foi composta por 45 estudos<sup>(3,9,11-15,26-63)</sup>. As características dos estudos individuais estão descritas no

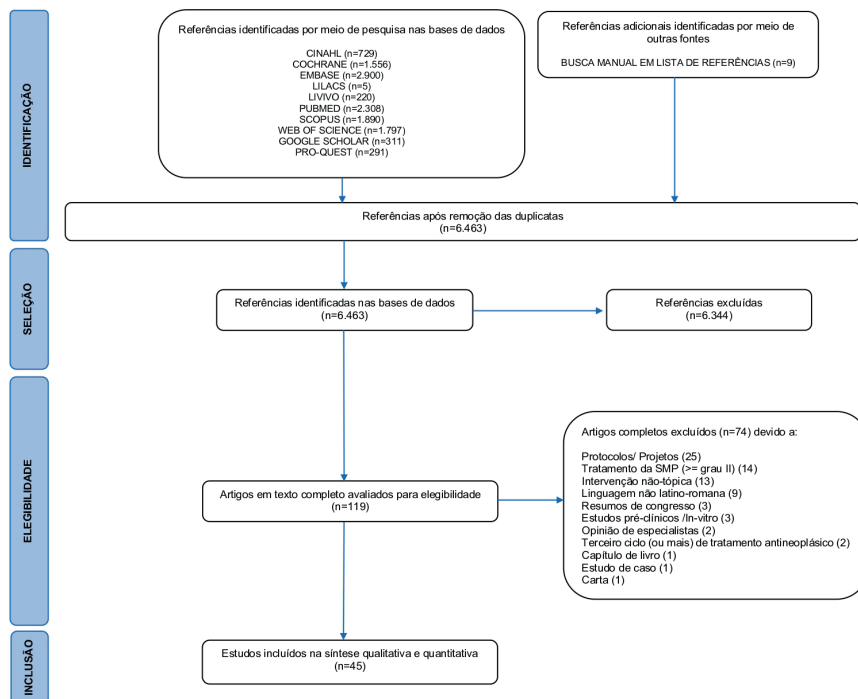
Quadro 2. Os estudos excluídos da revisão, com as suas justificativas e referências, estão no repositório *SciELO Data*<sup>(64)</sup>.

### CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

O período de publicação dos estudos variou do ano de 2004 ao ano de 2023, concentrando-se no ano 2022 (n = 7)<sup>(12,27-32)</sup>. Dez estudos foram desenvolvidos nos Estados Unidos da América (n = 10)<sup>(3,33,47,50,58-63)</sup>. Em relação ao delineamento, vinte estudos foram ensaios clínicos aleatorizados (ECA) (n = 20)<sup>(27,28,31-38,42-44,46,48,52-54,58)</sup>. As escalas utilizadas pelos ECA para classificação da SMP foram a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (n = 17)<sup>(3,12,13,15,27,32-34,36,37,41,43,52-54,58)</sup>; escala de classificação da Síndrome Mão-Pé da Organização Mundial da Saúde (WHO HFS) (n = 6)<sup>(28,29,31,35,41,42)</sup>. Um estudo<sup>(41)</sup> citou a escala do Grupo de Ensaios Clínicos do Instituto Nacional do Câncer do Canadá (CTG), bem como as duas escalas anteriores (WHO HFS e CTCAE). Alguns estudos não citaram a escala utilizada (n = 5)<sup>(14,30,38,44,46)</sup>. Apenas 4 estudos especificaram em sua metodologia o Grau ≤2 da SMP como critério de inclusão<sup>(27,34,37,52)</sup>.

Dentre os quimioterápicos antineoplásicos, a capecitabina foi o mais utilizado nos estudos incluídos, seguida pelo sorafenibe e doxorrubicina lipossomal peguilada (DLP). Os tipos de câncer mais descritos nos estudos incluídos foram cólon e





**Figura 1** – Fluxograma dos resultados das buscas nas bases de dados e critérios de seleção. Adaptado do PRISMA-ScR<sup>(20)</sup> – Brasília, DF, Brasil, 2023.

**Quadro 2** – Características dos estudos incluídos na revisão de escopo – Brasília, DF, Brasil, 2023.

ID	Autor Ano País	Objetivo	Delineamento	Intervenção
A1 <sup>(26)</sup>	Ghodousi et al. 2023 Iran	Descrever a silimarina como um medicamento útil para diminuir os efeitos colaterais da radioterapia e quimioterapia em vários órgãos	RI	Silimarina gel à 1%
A2 <sup>(12)</sup>	Pandy et al. 2022 Filipinas	Comparar a eficácia de agentes profiláticos (creme de ureia, piridoxina, celecoxibe) versus nenhuma profilaxia na prevenção de SMP de todos os graus entre pacientes com câncer que recebem tratamento sistêmico do câncer	RS	Creme de ureia à 12% Creme de ureia à 10% Creme de ureia à 20%
A3 <sup>(27)</sup>	Yamamoto et al. 2022 Japão	Avaliar a segurança e eficácia de ascorbato de bis-gliceril (Amitose DGA) contendo creme (creme DGA) como profilaxia para reação cutânea mão-pé (SMP)	ECA	Ascorbato bis-gliceril*
A4 <sup>(28)</sup>	Shayeganmehr et al. 2022 Irã	Formular e otimizar um hidrogel tópico de celecoxibe (1%) e então investigar sua eficácia na gestão de SMP induzida por quimioterapia em pacientes com câncer	ECA	Hidrogel de celecoxibe à 1%
A5 <sup>(29)</sup>	Kao et al. 2022 China	Comparar a eficácia de diferentes estratégias de prevenção de SMP em pacientes tratados com capecitabina	RS	Creme Hidratante* Creme de ureia à 10% Creme de ureia mais ácido láctico (12%/6%) Silimarina gel à 1% Mapisal
A6 <sup>(30)</sup>	Ramasubbu et al. 2022 India	Examinar a eficácia comparativa à segurança das intervenções para prevenção de SMP induzida por quimioterapia sistêmica em pacientes com câncer	RS	Creme de ureia mais ácido láctico (12%/6%) Creme de ureia à 10% Creme de ureia à 20%
A7 <sup>(31)</sup>	Elyasi et al. 2022 Irã	Avaliar os efeitos da pomada Alpha® na síndrome mão-pé induzida pela capecitabina	ECA	Extrato de <i>Lawsonia inermis</i> (henna) 3g mais Extrato de <i>Curcuma longa</i> 0,15g (Alpha®)
A8 <sup>(32)</sup>	Rodríguez-Garzotto et al. 2022 Espanha	Avaliar a segurança e eficácia de um tratamento tópico de 3 semanas com heparina nas manifestações clínicas de SMP induzida por capecitabina	ECA	Heparina tópica (Menaven Gel®)

continuar...

...continuação

ID	Autor Ano País	Objetivo	Delimitação	Intervenção
A9 <sup>(11)</sup>	Charalambous et al. 2021 Chipre	Determinar o efeito da vitamina B6 no manejo da EPP e, consequentemente, o efeito da vitamina B6 na Qualidade de Vida dos pacientes e avaliar a segurança do uso da vitamina B6 em pacientes com câncer	ECA	Creme de vitamina B6 à 1% (piridoxina)
A10 <sup>(33)</sup>	Jatoi et al. 2021 EUA	Relatar resultados sobre clobetasol tópico e seu papel quando administrado preventivamente, ou antes do desenvolvimento de SMP, versus reativo, ou após uma reação cutânea já ter ocorrido	ECA	Corticosteroide tópico (Clobetasol à 0,05% creme)
A11 <sup>(34)</sup>	Lien et al. 2021 Taiwan	Validar a eficácia profilática de cremes à base de ureia na reação cutânea mão-pé induzida por sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado	ECA	Creme de ureia à 10%
A12 <sup>(35)</sup>	Lu et al. 2021 China	Avaliar a eficácia e segurança do EVOSKINPSMC na prevenção da SMP associada à capecitabina	ECA	Creme hidratante (EVOSKIN® Palm and Sole)
A13 <sup>(36)</sup>	Mohajerani et al. 2021 Irã	Investigar a eficácia clínica de uma forma farmacêutica tópica padronizada contendo extrato de <i>Lawsonia inermis</i> L. para reduzir SMP em pacientes com câncer que receberam fluoropirimidina	ECA	Hidrogel mais extrato hidroalcoólico de henna (10%)
A14 <sup>(3)</sup>	Ding et al. 2020 EUA	Avaliar intervenções com o objetivo de prevenir ou tratar toxicidades cutâneas (por exemplo, erupção cutânea acneiforme, reação cutânea mão-pé, síndrome mão-pé, prurido e alopecia)	RS	Corticosteroide tópico* Creme de ureia* Hidrocoloide mais ceramida Creme de ureia à 10%
A15 <sup>(37)</sup>	Kayikci et al. 2020 Turquia	Investigar a eficácia da aplicação de henna na prevenção de SMP em pacientes diagnosticados com câncer de mama ou colorretal que começaram recentemente a tomar capecitabina	ECA	Henna*
A16 <sup>(9)</sup>	Kwakman et al. 2020 Holanda	Discutir o diagnóstico diferencial, os sistemas de classificação, a incidência relatada de diferentes medicamentos e esquemas, a patogênese e as estratégias atuais de gerenciamento da SMP	RN	Creme de ureia* Creme de ureia mais ácido láctico* Mapisal
A17 <sup>(38)</sup>	Lee et al. 2020 Coreia do Sul	Verificar o efeito do creme de ureia na prevenção e melhora da SMP associada ao sorafenibe	ECA	Creme de ureia à 20%
A18 <sup>(39)</sup>	Lacouture et al. 2020 ESMO (Suíça)	Recomendar sobre prevenção e manejo de toxicidades dermatológicas relacionadas a agentes anticancerígenos	Guideline	Creme de ureia à 10%
A19 <sup>(40)</sup>	Williams et al. 2020 ONS(USA)	Apoiar pacientes e médicos nas decisões sobre o gerenciamento de toxicidades cutâneas relacionadas ao tratamento do câncer	Guideline	Creme de ureia* Corticosteroides tópicos*
A20 <sup>(13)</sup>	Pereira et al. 2019 Brasil	Avaliar as evidências científicas relacionadas à identificação, prevenção e tratamento da síndrome mão-pé induzida por agentes quimioterápicos, identificar os principais sinais e sintomas que possibilitam o reconhecimento da síndrome e, ainda, discutir a ocorrência de onicomicoses no contexto da síndrome mão-pé.	RS	Taohongsiwu decoção Mapisal Creme de ureia 10% Creme de ureia*
A21 <sup>(14)</sup>	Huang et al. 2018 China	Avaliar a SMP induzida pela capecitabina	RS	Creme de ureia mais ácido láctico* Celecoxibe* Creme hidratante* Silimarina tópica* Fuzheng Jiedusan* Neurotropina*
A22 <sup>(41)</sup>	Deng e Sun 2018 China	Avaliar a eficácia da fitoterapia na prevenção e tratamento da SMP induzida por fluoropirimidinas e identificar ervas associadas com o alívio da SMP para mais pesquisas	RS	Guizhi decoção Buyang Huanwu decoção Silimarina tópica* Xijiao Dihuang decoção Huangqi Guizhi Wuwu decoção Buyang Huanwu decoção mais Huangqi Guizhi Wuwu decoção Taohongsiwu decoção

continuar...

...continuação

ID	Autor Ano País	Objetivo	Delimitação	Intervenção
A23 <sup>(42)</sup>	Elyasi et al. 2017 Irã	Avaliar os efeitos da administração tópica de silimarina na SMP induzida pela capecitabina	ECA	Silimarina gel à 1%
A24 <sup>(43)</sup>	Jung et al. 2017 Alemanha	Analisar a eficácia da prevenção da eritrodisestesia palmoplantar por aplicação de pomada contendo antioxidante em pacientes com câncer	ECA	Mapisal (Verum®)
A25 <sup>(44)</sup>	Lin et al. 2017 Taiwan	Avaliar a incidência de SMP e grau/gravidade e tempo para SMP em pacientes randomizados para pomada de corticosteroide e não corticosteroide	ECA	Corticosteroide tópico*
A26 <sup>(45)</sup>	Chanprapaph et al. 2016 Tailândia	Resumir o conhecimento atual sobre a epidemiologia, apresentação clínica, patogênese, histopatologia, implicação prognóstica e opções atuais de tratamento profilático e reativo baseadas em evidências para SMP induzida por MKI	RN	Creme de ureia à 10% Hidrocoloide mais ceramida Taohongsiwu decoção
A27 <sup>(46)</sup>	Hofheinz et al. 2015 Alemanha	Comparar o uso profilático de Mapisal com creme de ureia em pacientes recebendo tratamento com capecitabina	ECA	Creme de ureia à 10% Mapisal
A28 <sup>(47)</sup>	McLellan et al. 2015 EUA	Reunir as principais características fisiopatológicas da SMP e identificar e recomendar abordagens apropriadas	RN	Creme hidratante* Creme de ureia à 10% – 40% Creme de ácido salicílico à 5% – 10%
A29 <sup>(48)</sup>	Ren et al. 2015 China	Avaliar os efeitos profiláticos de um creme à base de ureia na incidência de SMP associada ao sorafenibe em pacientes com CHC avançado	ECR	Creme de ureia à 10%
A30 <sup>(49)</sup>	Sanches e Santos 2015 Brasil	Apresentar uma atualização sobre a SMP	RN	Creme hidratante* Creme de ureia à 10% – 40% Creme de ácido láctico* Lanolina à 2% Ácido hialurônico* Alantoína* Aloe Vera* Uridina* Uridina com timina à 10% Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina – Bag Balm®) Creme hidratante (Udderly Smooth®) Henna (Lawsonia inermis)* DMSO*
A31 <sup>(15)</sup>	Macedo et al. 2014 Brasil	Avaliar a eficácia clínica das estratégias de prevenção da SMP disponíveis na literatura	RS	Antitranspirante tópico (F511) Antioxidante tópico* Creme de ureia mais ácido láctico* Creme de ureia*
A32 <sup>(50)</sup>	Miller et al. 2014 EUA	Fornecer uma atualização sobre a apresentação clínica, etiologia, patogênese e gerenciamento atual baseado em evidências sobre a síndrome mão-pé induzida por quimioterapia e alterações nas unhas	RN	Creme de ureia* Antitranspirante tópico* Adesivo de dimetilsulfóxido (DMSO)* Adesivo de nicotina* Heparina tópica*
A33 <sup>(51)</sup>	Peuvrel e Dréno 2014 França	Detalhar os sintomas e o manejo terapêutico sistêmico e tópico para cada toxicidade cutânea associada	RN	Creme de ureia* Creme de ácido salicílico* Corticosteroides tópicos*

continuar...

...continuação

ID	Autor Ano País	Objetivo	Delineamento	Intervenção
A34 <sup>(52)</sup>	Shinohara et al. 2014 Japão	Investigar a utilidade de um curativo hidrocoloide contendo ceramida com superfície externa de baixo atrito para SMP que se desenvolveu nas plantas dos pés em pacientes que receberam sorafenibe	ECA	Hidrocoloide
				Creme de ureia à 10%
A35 <sup>(53)</sup>	Zhao et al. 2014 China	Observar o efeito da Medicina Tradicional Chinesa, decoção de Taohongsiwu modificada, versus piridoxina em pacientes com SMP de capecitabina, sorafenibe e quimioterapia com gefitinibe para câncer gástrico, de pulmão, mama, cólon ou retal. Além disso, comparar a qualidade de vida dos pacientes em cada grupo	ECA	Taohongsiwu decoção
A36 <sup>(54)</sup>	Lademann et al. 2013 Alemanha	Prevenir a formação de eritrodisestesia palmar plantar pela aplicação tópica de uma pomada contendo antioxidantes com alto fator de proteção	ECA	<i>Hippospongia communis</i> mais sílica
A37 <sup>(55)</sup>	Burbach e Zuberbier 2013 Alemanha	Fornecer informações práticas e recomendações para o manejo da SMP induzida por TKI	RN	Creme de ureia à 15 – 20%
				Creme de ureia à 3 – 10%
				Creme de ureia à 40%
				Pomada de óleo de cânhamo
				Creme hidratante (DAC-Basiscreme®)
				DMSO*
A38 <sup>(56)</sup>	Gomez e Lacouture 2011 Espanha	Fornecer uma visão geral das combinações à base de sorafenibe em pacientes com câncer de mama com referência ao seu perfil de segurança, com foco em SMP e suas estratégias de gerenciamento	RN	Sabão suave (Aveeno® ou Cetaphil®)
				Creme hidratante (Udderly Smooth®, Aquaphor®, Eucerin®, Bag Balm®, Am-Lactin® ou Lac-Hydrin®)
				Vaselina
				Creme de ureia*
				Creme de ácido salicílico*
A39 <sup>(57)</sup>	Degen et al. 2010 Alemanha	Revisar o conhecimento atual sobre a aparência clínica, patogênese, prevenção e terapia de SMP	RN	Creme de ureia mais ácido láctico*
				Corticosteroides tópicos* mais dexpanthenol (vitamina B5)
				Adesivo de nicotina*
				Celecoxibe*
				Antitranspirante tópico*
				Eniluracil tópico
A40 <sup>(58)</sup>	Wolf et al. 2010 EUA	Avaliar a potencial eficácia e toxicidade de um creme à base de ureia/ácido láctico como meio de prevenir a SMP	ECA	Creme de ureia mais ácido láctico (12%/6%)
A41 <sup>(59)</sup>	Wood et al. 2010 EUA	Considerar a prática no manejo da reação cutânea mão-pé causada por inibidores de multiquinase	RN	Creme hidratante (Eucerin®, Vaseline® ou CeraVe®)
				Creme de ureia 20% – 40%
				Creme de ácido salicílico à 6%
				Alfa-hidroxiácido 5% – 8%
A42 <sup>(60)</sup>	Anderson et al. 2009 EUA	Determinar a extensão do tratamento baseado em evidências para SMP associado a MKI disponível na literatura	RI	Creme de ureia à 40%
				Creme de ácido salicílico*
				Sabão suave (Cetaphil®)
				Sabão suave (Aveeno®)
				Creme hidratante (Udderly Smooth®)
				Creme hidratante (Gold Bond®)

continuar...



...continuação

ID	Autor Ano País	Objetivo	Delimitação	Intervenção
				Creme hidratante (Smoothing Relief Anti-itch Moisturizer by Neutrogena®) Creme hidratante (Neutrogena®) Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina – Bag Balm®) Creme hidratante de ureia mais alfa-hidroxiácido (Eucerin®) Creme hidratante (Petrolato à 41% – Aquaphor®) Creme hidratante de ureia mais ácido salicílico 10%/5% (Kerasal®) Protetor solar UV A e B (Blue Lizard®)
A43 <sup>(61)</sup>	Lacouture et al. 2008 EUA	Discutir os mecanismos por trás do SMP associado ao MKI, bem como as práticas de gestão existentes	RN	Creme hidratante* Creme de ureia 20% – 40% Creme de ácido salicílico à 6% Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina) Creme de ureia à 12,5%
A44 <sup>(62)</sup>	Gressett et al. 2006 EUA	Fornecer uma definição de SMP, fornecer uma compilação da incidência de SMP nos principais ensaios clínicos que lidam com capecitabina e discutir o manejo da SMP	RN	Corticosteroides tópicos* Adesivo de nicotina* Creme hidratante (Udderly Smooth®)
A45 <sup>(63)</sup>	Clark e Vahdat 2004 EUA	Descrever a etiologia e as terapias emergentes da síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar induzida por quimioterapia	RN	DMSO (99% dimetilsulfóxido) Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina) Adesivo de nicotina*

CHC = carcinoma hepatocelular; DMSO = dimetilsulfóxido; ECA = Ensaio Clínico Aleatorizado; EPP = Eritrodismestesia Palmo-Plantar; ESMO = European Society for Medical Oncology; EVOSKINPSMC = EVOSKIN® Palm and sole; ID: identificação; MKI = inibidor de multiquinase; ONS = Oncology Nursing Society; RI = Revisão Integrativa; RN = Revisão Narrativa; RS = Revisão Sistemática; SMP = Síndrome Mão-Pé; TKI = inibidor de tirosina quinase; \* = Autor não especificou princípio ativo e/ou concentração da intervenção citada.

reto (n = 11; somente cólon = 3; somente intestino = 1), mama (n = 13), estômago (n = 8) e fígado (n = 8). A distribuição de todos os tipos de câncer e protocolos de quimioterapia mapeados nos estudos do Grupo I, bem como os autores, podem ser visualizados no repositório *SciELO Data*<sup>(64)</sup>.

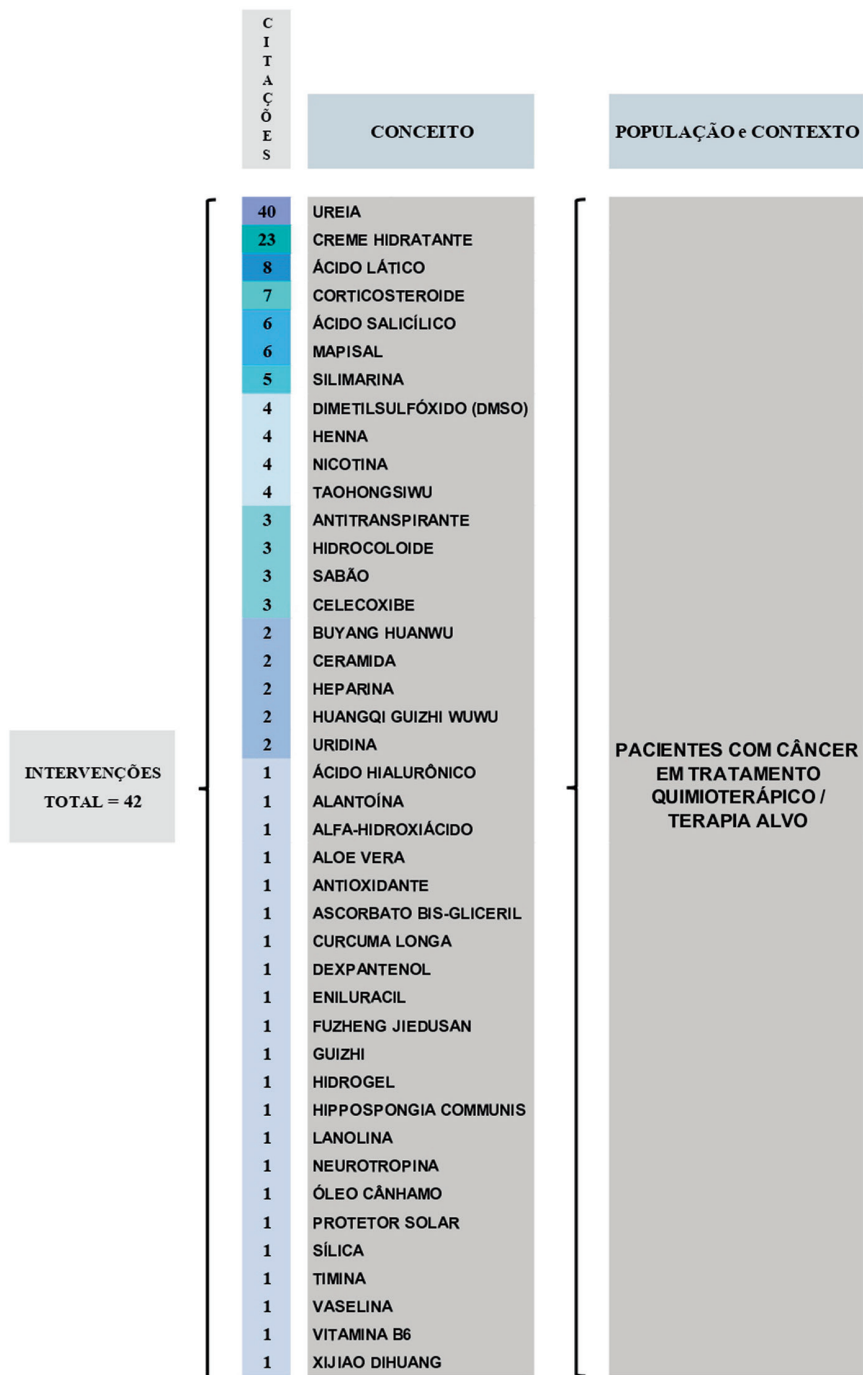
Com relação aos estudos incluídos, 42 intervenções tópicas para a prevenção de SMP foram mapeadas. A ureia foi a intervenção mais investigada (n = 28)<sup>(3,9,12-15,29,30,34,38-40,45-52,55-64)</sup>, seguida pelos cremes hidratantes (n = 11)<sup>(14,29,35,47,49,55,56,59-62)</sup> e corticosteroides (n = 7)<sup>(3,33,40,44,52,57,62)</sup>. Cabe destacar que, por vezes, um mesmo estudo avaliou mais de uma intervenção. As intervenções tópicas mapeadas nos estudos incluídos, bem como seu número de citações, estão descritas na Figura 2.

## RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

A ureia foi a intervenção mais avaliada pelos estudos, tanto em uso isolado (n = 28)<sup>(3,9,12-15,29,30,34,38-40,46-52,56-62)</sup>, quanto combinada com ácido láctico<sup>(9,14,15,29,30,57,58)</sup>, ácido salicílico a 5%<sup>(60)</sup> e alfa-hidroxiácido<sup>(60)</sup>. Diversas concentrações de ureia foram

avaliadas pelos estudos, a saber: 3%<sup>(52)</sup>, 10%<sup>(3,12,13,29,30,34,39,45-49,52,55)</sup>, 12%<sup>(12)</sup>, 12,5%<sup>(62)</sup>, 15%<sup>(56)</sup>, 20%<sup>(12,30,52,59,61)</sup> e 40%<sup>(47,49,55,59-61)</sup>; no entanto, alguns estudos não mencionaram a concentração utilizada<sup>(3,9,13,15,40,50,51,56)</sup>. Em alguns estudos, os pacientes foram orientados a aplicar o creme de ureia duas vezes ao dia<sup>(34,38)</sup>, já outros estudos orientaram a aplicar três vezes ao dia<sup>(46,48,52)</sup>. Os pacientes usaram o creme de ureia por período que variou de quatro<sup>(52)</sup> a doze semanas<sup>(38,48)</sup>.

Já o uso de creme hidratante foi a segunda intervenção mais avaliada pelos estudos (n = 11)<sup>(14,29,35,47,49,55,56,59-62)</sup>. Diversos cremes hidratantes, das mais variadas marcas comerciais, foram citados, como: creme hidratante EVOSKIN®<sup>(29,35)</sup>; Bag Balm® (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina)<sup>(49,56,60,62,63)</sup>; UdderlySmooth®<sup>(49,56,60,62)</sup>; DAC-Basiscreme®<sup>(57)</sup>; Aquaphor® (petrolato 41%)<sup>(56,60)</sup>; Eucerin®<sup>(56,59)</sup>; AmLactin®<sup>(56)</sup>; LacHydrin®<sup>(56)</sup>; Vaseline®<sup>(59)</sup>; CeraVe®<sup>(59)</sup>; Soothing Relief Anti-itch Moisturizer By Neutrogena®<sup>(60)</sup>; Creme para os pés da Neutrogena®<sup>(60)</sup>; e o Gold Bond®<sup>(60)</sup>. Alguns estudos citaram



**Figura 2** – Representação das intervenções para prevenção da SMP citadas nos estudos incluídos de acordo com o número de citações e seguindo o mnemônico PCC – Brasília, DF, Brasil, 2023.

apenas “creme hidratante” como intervenção, sem citarem o princípio ativo ou nome comercial<sup>(14,47,49,61)</sup>.

Alguns cremes à base de ácidos foram citados como intervenção tópica, sendo eles os cremes à base de ácido salicílico nas concentrações de 5% e 10%<sup>(47)</sup> e 6%<sup>(59,61)</sup>. Alguns estudos que avaliaram creme à base de ácido salicílico não descreveram a concentração utilizada<sup>(51,56)</sup>. Cabe destaque ao creme à base de ácido lático, pois, apesar de estar presente como uma das intervenções mais citadas, foi descrito isoladamente em apenas um estudo<sup>(52)</sup>; nas demais citações, estava associado ao creme à base de ureia<sup>(9,14,15,29,30,57,58)</sup>.

O uso de corticosteroide tópico foi mapeado em sete estudos<sup>(3,33,40,44,51,57,61)</sup>. Dentre eles, foi identificado o uso de clobetasol creme à 0,05%<sup>(33)</sup> e esteroides tópicos associado a dexpantenol<sup>(57)</sup>. Os demais estudos não informaram o tipo de corticosteroide tópico e nem a sua concentração<sup>(3,40,44,51,62)</sup>. Três estudos citaram celecoxibe, um anti-inflamatório não esteroidal<sup>(14,28,29)</sup>. Os estudos que avaliaram o uso de antioxidantes citaram o uso da pomada mapisal<sup>(9,13,29,43,46,56)</sup> ou não descreveram o princípio ativo do antioxidante<sup>(15)</sup>.

Intervenções tópicas à base de plantas foram bastante estudadas. Alguns estudos citaram o Taohongsiwu, composto por Taoren

(*Semen persicae*) 30g, Honghua (*Flos carthami*) 30g, Shudihuang (*Radix rehmanniae praeparata*) 30g, Danggui (*Radix angelica 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<sup>(13,41,45,53)</sup>. Outros compostos foram Guizhi, *Buyang huanwu*, *Xijiao dihuang*, *Huangqi guizhi wuwu* e Taohongsiwu<sup>(41)</sup>. Outros estudos também citaram silimarina sem concentração citada<sup>(14,41)</sup> e silimarina a 1%<sup>(26,29,42)</sup>; *Fuzheng jiedusan*<sup>(14)</sup>; extrato de *Lawsonia inermis* (henna) 3g mais extrato de *Curcuma longa* 0,15g<sup>(31)</sup>; hidrogel mais extrato hidroalcoólico de henna a 10%<sup>(36)</sup>; *Lawsonia inermis* (henna)<sup>(37,49)</sup>; alantoína<sup>(49)</sup>; Aloe vera<sup>(49)</sup>; *Hippospungia communis* mais óleo de sílica em água<sup>(54)</sup>; e óleo de cânhamo<sup>(55)</sup>.

Outras intervenções tópicas foram mapeadas, como curativo de hidrocoloide contendo ceramida<sup>(3,45)</sup>; neurotropina tópica<sup>(14)</sup>; ascorbato bis-gliceril<sup>(27)</sup>; heparina tópica<sup>(32,50)</sup>; piridoxina (vitamina B6) tópica a 1%<sup>(11)</sup>; ácido hialurônico<sup>(49)</sup>; lanolina tópica<sup>(49)</sup>; uridina tópica isolada<sup>(49,57)</sup> ou associada a timina a 10%<sup>(49)</sup>; curativo de hidrocoloide<sup>(52)</sup>; DMSO (dimetilsulfóxido) tópico<sup>(49,55,63)</sup>; vaselina<sup>(56)</sup>; eniluracil tópico<sup>(57)</sup>; assim como o uso de protetor solar UV A e B (Blue Lizard<sup>®</sup>)<sup>(60)</sup>.

Além dessas intervenções descritas acima, os antitranspirantes tópicos também foram citados, como o F511<sup>(15,57)</sup>; entretanto, um dos estudos que mencionou o uso de antitranspirantes não citou o princípio ativo que compunha o produto<sup>(50)</sup>. O uso de adesivos de dimetilsulfóxido (DMSO)<sup>(50)</sup> e de nicotina<sup>(50,57,62,63)</sup>, além de sabonetes, como Aveeno<sup>®</sup> e/ou Cetaphil<sup>®</sup><sup>(56,60)</sup> também foram avaliados como intervenções para prevenção da SMP.

Em suma, dos 45 estudos levantados, menos da metade deles era ECA (44%) (n = 20). Dentre os ECR, 30% avaliaram o uso de fitoterápicos (n = 6) e 25% avaliaram o uso de ureia (n = 5). Observou-se também que os estudos incluídos nesta revisão foram publicados nos últimos 20 anos, variando do ano de 2004 a 2023, com maior prevalência no ano de 2022 (n = 7). Com relação à região de origem dos estudos, embora a quantidade de países onde os estudos foram conduzidos tenha sido maior no oriente (n = 10), houve um volume maior, embora discreto, de publicações em países do ocidente, com 51% dos estudos realizados nesta região. Dos cânceres citados, 24,4% eram de intestino/cólon/reto, seguidos por 20,3% de câncer de mama e 14% esofagogástricos. Quanto ao tipo de quimioterapia, 71% dos estudos que citaram protocolos antineoplásicos, citaram a capecitabina (n = 20). Do total de intervenções mapeadas, 42 intervenções tópicas foram identificadas para prevenção da síndrome mão-pé, sendo que 62% dos estudos citaram a ureia (n = 28) (isolada ou combinada), independente do tipo de câncer e protocolo quimioterápico. Quanto às apresentações das intervenções, estas variaram entre cremes, pomadas, géis, hidrocolóides, decocções, adesivos, pós, óleos e sabões.

## DISCUSSÃO

Esta revisão de escopo teve como objetivo mapear as intervenções tópicas para prevenção da SMP. Foram identificadas 42 intervenções e a intervenção mais citada foi o creme à base de ureia. A ureia é uma molécula polar e higroscópica produzida endogenamente pelo corpo humano e encontrada naturalmente na pele. Origina-se do metabolismo de proteínas e

outros compostos orgânicos de nitrogênio excretados na urina e no suor, e possui ação de suavizar a hiperqueratose e diminuir a espessura epidérmica<sup>(65)</sup>.

Os resultados de uma metanálise<sup>(18)</sup> com 1.387 pacientes, que avaliou a eficácia do creme de ureia na prevenção e no tratamento da SMP, identificaram que os pacientes que receberam a intervenção creme de ureia apresentaram incidência significativamente menor de SMP grau 2 ou superior (razão de risco, 0,72; intervalo de confiança de 95%, 0,58–0,90) e incidência menor de SMP de qualquer grau (razão de risco, 0,79; intervalo de confiança de 95%, 0,58–1,08) quando comparado com os pacientes que não receberam intervenção de creme de ureia. Concluiu-se que o creme de ureia é uma intervenção tópica segura e viável para prevenção da SMP.

Em outra metanálise<sup>(12)</sup> com 2.814 pacientes, que avaliou estratégias profiláticas para a SMP, tanto tópicas, quanto não-tópicas, foi observado que o creme de ureia (via tópica) (OR 0,48, 95% IC 0,39–0,60, p < 0,00001) e celecoxibe (via oral) (OR 0,52, 95% IC 0,32–0,85, p = 0,009) mostraram redução de risco significativa, sendo que o celecoxibe é mais eficaz na prevenção da SMP induzida pela capecitabina em todos os graus (50,5% vs 65%, p = 0,05), enquanto o creme de ureia mostrou mais benefícios na prevenção da SMP moderada a grave induzida pelo sorafenibe (54,9% vs 71,4%, p < 0,00001). Entretanto, recomendam-se estudos que investiguem a dosagem ideal de celecoxibe e creme de ureia.

Por outro lado, duas metanálises em rede recentemente publicadas<sup>(29,30)</sup>, que buscaram avaliar a melhor intervenção para prevenção da SMP, e que analisaram a ureia, foram de encontro às informações anteriores. O primeiro estudo<sup>(29)</sup> analisou, como intervenções tópicas, creme hidratante, creme de ureia 10%, creme de ureia e ácido láctico (12%/6%), silimarina gel a 1% e mapisal, e como resultado, mostrou que a silimarina tópica tem o melhor desempenho na prevenção da SMP induzida por capecitabina (OR: 0,08; 95% CI: 0,01–0,71). Já o segundo<sup>(30)</sup> analisou, como intervenções tópicas, creme de ureia e ácido láctico (12%/6%), creme de ureia 10% e creme de ureia 20%; no entanto, as intervenções investigadas não demonstraram papel significativo na prevenção da SMP.

Cremes hidratantes foram amplamente utilizados em muitos estudos identificados por esta revisão de escopo, mas apenas um deles era ECA. Tal estudo<sup>(35)</sup> avaliou 51 pacientes que foram orientados a aplicarem o creme nas mãos e nos pés duas vezes ao dia, até o término do tratamento com capecitabina, versus uso de soro fisiológico. A incidência total de SMP no grupo que usou creme hidratante foi menor do que no grupo que usou soro fisiológico (56,8% vs. 75,9%, P = 0,006). A incidência de SMP Grau 1–2 não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos (26/51 vs. 32/54, 52,0% vs. 59,2%, P = 0,194).

Outra intervenção mapeada nesta revisão foi o uso de corticosteroides tópicos, com ação anti-inflamatória local. O resultado de um dos estudos<sup>(44)</sup> encontrados demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o escore geral de SMP entre pacientes que receberam creme de corticosteroide e aqueles que receberam creme não corticosteroide (0,83 vs. 1,26, p = 0,031). Também houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam a intervenção de creme de corticosteroide e aqueles pacientes que não receberam qualquer

intervenção (0,83 vs. 1,24,  $p = 0,038$ ). O tempo para início da SMP foi maior no grupo que fez uso do creme de corticosteroide (41 dias) quando comparado com o grupo que fez uso do creme não corticosteroide (22 dias) e no grupo controle sem intervenção (21 dias). Apesar de o estudo não identificar qual o corticosteroide utilizado e nem sua concentração, concluiu-se que o uso de corticosteroide tópico pode reduzir a severidade e a incidência da SMP.

Os resultados trazidos por outro estudo<sup>(33)</sup> incluído nessa revisão demonstraram que a terapia preventiva com clobetasol, um corticosteroide tópico de alta potência, está associado a taxas mais baixas de SMP induzida por regorafenibe. Durante o segundo ciclo de regorafenibe, a frequência de SMP foi de 30% para o grau 1, 8% para o grau 2, e 3% para o grau 3, com uso de clobetasol preventivo. O estudo também avaliou o uso de clobetasol após o desenvolvimento da SMP e a frequência de SMP foi de 43% para o grau 1, 18% para grau 2 e 7% para grau 3 ( $p = 0,12$ ).

Além das intervenções já citadas, cabe ressaltar que muitos estudos trouxeram o uso de plantas na composição dos produtos como alternativas para a prevenção da SMP. Dentre as plantas utilizadas, destacam-se a henna, um corante extraído das folhas secas e de ramos de *Lawsonia inermis*, com efeitos antioxidante e imunomodulador<sup>(66-68)</sup>; a curcumina, principal componente da cúrcuma, conhecida por suas atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, por impedir a ativação da biossíntese de prostaglandinas e c-Jun/AP-1, proteínas quinases e expressão de COX-2<sup>(69,70)</sup>; e a silimarina, membro da família *Asteraceae*, que atua como antioxidante e inibidor de atividade de peroxidação de lipídios, apresenta efeito imunomodulador, aumentando a proliferação de linfócitos, do interferon gama (IFN- $\gamma$ ), de secreção de IL-4 e IL-10 por linfócitos e supressão da ativação de células T, por afetar a via NF- $\kappa$ B<sup>(28,71-73)</sup>.

Com relação à graduação da SMP, sabe-se que é imprescindível classificá-la por meio de um instrumento validado e padronizado, para que seja possível comparar a evolução e o efeito das intervenções estudadas. Destarte, diferentes instrumentos têm sido utilizados para graduar a severidade da SMP, mas a classificação do CTCAE<sup>(2)</sup> (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos), publicada pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América, é a escala mais conhecida e foi a mais utilizada pelos estudos incluídos nesta revisão.

O CTCAE<sup>(2)</sup> (versão 5.0 de 2017) classifica a SMP em três graus de severidade, no qual o Grau 1 representa alterações mínimas na pele ou dermatite, sem dor; o Grau 2 aponta alterações na pele, com dor, limitando Atividade de Vida Diária (AVD) instrumental; e o Grau 3 indica alterações cutâneas graves, com dor, limitando o autocuidado e AVD. Outras duas escalas foram utilizadas por alguns estudos, a saber: escala da Organização Mundial da Saúde (WHO HFS), que possui quatro graus de classificação da SMP<sup>(74)</sup> e a escala do Grupo de Ensaios Clínicos do Instituto Nacional do Câncer do Canadá (CTG-NCIC), que classifica a SMP em três graus<sup>(75)</sup>.

Por meio desta revisão de escopo foi possível mapear expressivo quantitativo de intervenções que vêm sendo investigadas para a prevenção da SMP. Entretanto, uma lacuna identificada na literatura diz respeito ao conhecimento ainda incipiente sobre a fisiopatologia da SMP, o que dificulta a identificação de

mecanismos farmacológicos que possam prevenir sua ocorrência. Diante disso, o que se percebe é a busca por alguma intervenção efetiva por meio de “tentativa e erro”. Todavia, estudos buscam encontrar um mecanismo de ação para o desenvolvimento da SMP ou, até mesmo, marcadores genéticos ou preditores que possam predeterminar a sua incidência e/ou gravidade e determinar novas estratégias que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Compreender esse mecanismo de desenvolvimento é essencial para a realização de pesquisas de terapias tópicas para prevenção da SMP, a fim de se desenvolver estudos com relevância clínica, bem como evitar estudos com pouca significância estatística ou, até mesmo, com futilidade terapêutica.

Como já postulado, a capecitabina é o principal quimioterápico associado ao desenvolvimento da SMP. Estudos demonstram que grande parte dos pacientes tratados com capecitabina desenvolvem SMP. A capecitabina é uma pró-droga do 5-fluorouracil, administrada por via oral e comumente usada em alguns tumores sólidos, como câncer colorretal, gástrico e de mama. Em nível celular, a toxicidade da capecitabina induz a morte dos queratinócitos e reduz o estrato córneo presente nesta condição<sup>(34,46)</sup>. Estudo recente analisou, retrospectivamente, os prontuários de 165 pacientes tratados com capecitabina e identificou preditores significantes para o desenvolvimento da SMP, como o uso concomitante de medicamento inibidor do sistema renina-angiotensina, elevada superfície corporal e albuminemia<sup>(76)</sup>.

Outro estudo<sup>(77)</sup>, cuja amostra foi composta por pacientes com câncer de cólon avançado tratados com capecitabina e oxaliplatina (XELOX), investigou a variante rs6783836 em ST6GAL1 (ST6  $\beta$ -galactosidase  $\alpha$ -2,6-sialyltransferase), um gene que tem papel na inflamação e no desenvolvimento de diabetes tipo 2, e concluiu que o gene foi associado ao desenvolvimento de SMP, mostrando ser um promissor biomarcador da síndrome<sup>(77)</sup>. Além disso, importante estudo<sup>(78)</sup> revelou um novo mecanismo de suscetibilidade genética individual à SMP associada à capecitabina, com implicações para a previsão de risco clinicamente relevante. Para isso, foi realizado um teste de fenótipo extremo para estudo de associação genômica em 166 pacientes, que revelou que a pele do paciente com SMP grave exibiu baixos níveis de R-caderina e Involucrina (proteínas essenciais para a estrutura e função de barreira da pele) antes do tratamento com capecitabina. Estudos que avaliam a predição de risco por meio de mapeamento genômico individualizado podem contribuir na escolha de intervenções mais potentes e indicadas de forma precoce para este tipo de paciente.

Adicionalmente, foi identificado, através desta revisão, que a doxorrubicina lipossomal peguilada (DLP) parece estar associada ao surgimento da SMP, sendo objeto de estudos cujo objetivo foi a busca pela causa de tal síndrome. Corroborando isso, identificou-se estudo<sup>(79)</sup> que, por meio de análise histológica de SMP *in vitro* e em modelos animais, notou que a DLP induz severas lesões tissulares, incluindo a destruição das fibras de colágeno e a indução de inflamação grave e apoptose das células epidérmicas. Devido a essa inflamação e à liberação sustentada de DLP, houve geração de espécies reativas do oxigênio (ERO), que são moléculas instáveis e extremamente reativas, capazes de transformar outras moléculas com as quais colidem, causando dano oxidativo dos queratinócitos. Deste modo, o estudo



concluiu que a geração de ERO foi identificada como um fator crucial no desenvolvimento do SMP, podendo ser usado como um potencial alvo terapêutico para estudos futuros. Dessa forma, intervenções antioxidantes podem ser uma boa opção de escolha para pacientes que fazem uso de DLP.

A atuação do enfermeiro é fundamental para o manejo dos pacientes com câncer submetidos à quimioterapia e terapia alvo, especialmente daqueles em risco de desenvolverem SMP. Estudo<sup>(80)</sup> demonstra que pacientes que estiveram em contato com enfermeiros oncologistas e seguiram suas recomendações tiveram uma redução de cinquenta vezes no risco de desenvolver SMP grau 2 ou 3. Dentre os cuidados de enfermagem para manejo da SMP, destaca-se a importância de uma avaliação sistematizada do enfermeiro antes e durante o tratamento antineoplásico sistêmico, incluindo: avaliação do protocolo quimioterápico, quantidade de ciclos previstos, acompanhamento de exames laboratoriais, aplicação de escala de dor, avaliação da mobilidade, status nutricional, status psicológico, avaliação local das mãos e pés (com avaliação das artérias radial, braquial, artéria dorsal do pé e a artéria tibial posterior) e, se possível, prescrição de intervenções para prevenção da SMP. Em caso de já haver alguma lesão, avaliar: tipo de ferida; possíveis causas; localização, tamanho e profundidade; característica do leito e das bordas da ferida; presença de exsudato e sua característica; característica da pele peri-lesão; terapias possíveis<sup>(81)</sup>.

Os enfermeiros também podem lançar mão de estratégias para identificar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da SMP. Uma ferramenta<sup>(82)</sup> de pontuação clínica, utilizando *machine learning*, foi validada com o intuito de prevenir a SMP grave em pacientes com carcinoma hepatocelular em uso de sorafenibe. Os resultados apontaram que ser do sexo feminino, ter hemoglobina alta e bilirrubina baixa foram fatores que apresentaram alta discriminação para predizer o risco de SMP. Tal ferramenta pode permitir o acompanhamento dos pacientes que têm risco elevado para desenvolvimento da SMP e a identificação precoce de sinais e sintomas.

Desse modo, utilizar meios efetivos de educação em saúde que melhorem a comunicação de sinais e sintomas pelos pacientes é vital para o gerenciamento das toxicidades causadas pela

quimioterapia e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes que desenvolvem a SMP.

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os resultados desta revisão podem ter sido limitados por alguns motivos. A ausência de informações acerca dos princípios ativos e concentrações contidos, especialmente, nos estudos que incluíram o uso de anti-inflamatórios/antioxidantes tópicos e cremes hidratantes. A ausência de informação sobre o ciclo de quimioterapia pode ter levado à exclusão de alguns estudos, uma vez que um dos critérios de inclusão desta revisão foi que a intervenção não fosse iniciada após o segundo ciclo de quimioterapia. Por fim, outra limitação importante foi a exclusão de estudos publicados em idiomas não latino-romanos. Tais limitações podem ter inviabilizado a inclusão de alguns estudos ou dificultado uma análise mais crítica e detalhada dos estudos incluídos.

## IMPLICAÇÕES PARA O AVANÇO DO CONHECIMENTO CIENTÍFICO PARA A ÁREA DA SAÚDE E ENFERMAGEM

Os resultados desta revisão de escopo demonstram para a comunidade científica, sobretudo à enfermagem, as intervenções tópicas descritas na literatura para a prevenção da SMP em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia antineoplásica/terapia alvo. Esse estudo pode auxiliar pesquisadores na identificação de intervenções passíveis de serem avaliadas para a prevenção da SMP, a fim de que seja evitada a reprodução de estudos que avaliem intervenções que já tenham seu efeito bem elucidado pela literatura.

## CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo mapeou 42 intervenções tópicas para prevenção de SMP em pacientes com câncer submetidos a terapia antineoplásica. Os resultados possibilitaram uma revisão das intervenções tópicas, com destaque ao uso da ureia e cremes hidratantes como as intervenções mais estudadas. Todavia, grande parte das intervenções identificadas nesta revisão necessitam ser avaliadas, em estudos futuros, para melhor compreensão dos seus benefícios.

## RESUMO

**Objetivo:** Mapear as intervenções tópicas utilizadas para a prevenção da síndrome mão-pé em pacientes com câncer em terapia antineoplásica. **Método:** Trata-se de uma revisão de escopo reportada de acordo com as recomendações do PRISMA-ScR (extensão para revisão de escopo) e o Manual do Instituto Joanna Briggs. As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas CINAHL, Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus, Web of Science; e literatura cinzenta (Google Scholar, Pro-Quest). **Resultados:** As buscas resultaram em 12.016 referências e a amostra final foi composta por 45 estudos. Um total de 42 intervenções tópicas foram identificadas, dentre elas: cremes hidratantes, corticosteroides, ácidos, mapisal, silimarina e henna. Entretanto, a ureia foi a intervenção mais citada (62%). Quanto às apresentações das intervenções, estas variaram entre cremes, pomadas, géis, hidrocoloides, decorações, adesivos, pós, óleos e sabões. **Conclusão:** Os resultados possibilitaram uma revisão das intervenções tópicas, com destaque ao uso da ureia e cremes hidratantes. Todavia, grande parte das intervenções identificadas nesta revisão necessitam ser avaliadas, em estudos futuros, para melhor compreensão dos seus benefícios.

## DESCRITORES

Síndrome Mão-Pé; Enfermagem Oncológica; Cuidados de Enfermagem; Higiene da Pele; Revisão.

## RESUMEN

**Objetivo:** Mapear las intervenciones tópicas utilizadas para prevenir el síndrome mano-pie en pacientes con cáncer sometidos a terapia antineoplásica. **Método:** Esta es una revisión del alcance reportada de acuerdo con las recomendaciones de PRISMA-ScR (extensión para la revisión del alcance) y el Manual del Instituto Joanna Briggs. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos electrónicas CINAHL, Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus, Web of Science; y literatura gris (Google Scholar, Pro-Quest). **Resultados:** Las



búsquedas resultaron en 12.016 referencias y la muestra final estuvo compuesta por 45 estudios. Se identificaron 42 intervenciones tópicas, entre ellas: cremas humectantes, corticoides, ácidos, mapisal, silimarina y henna. Sin embargo, la urea fue la intervención más citada (62%). En cuanto a las presentaciones de las intervenciones, variaron entre cremas, ungüentos, geles, hidrocoloides, decocciones, parches, polvos, aceites y jabones. **Conclusión:** Los resultados permitieron revisar las intervenciones tópicas, con énfasis en el uso de urea y cremas humectantes. Sin embargo, la mayoría de las intervenciones identificadas en esta revisión deben evaluarse en estudios futuros para mejor comprensión de sus beneficios.

## DESCRIPTORES

Síndrome Mano-Pie; Enfermería Oncológica; Atención de Enfermería; Cuidados de la Piel; Revisión.

## REFERÊNCIAS

- Zuehlke RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatology*. 1974;148(2):90–2. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000251603>. PubMed PMID: 4276191.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events [Internet]. 2017 [citado 2023 mar 26]. Disponível em: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
- Ding JF, Farah MH, Nayfeh T, Malandris K, Manolopoulos A, Ginex PK, et al. Targeted therapy– and chemotherapy-associated skin toxicities: systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2020;47(5):E149–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1188/20.ONF.E149-E160>. PubMed PMID: 32830797.
- Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llobart B, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(4):281–90. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(08\)74677-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(08)74677-5). PubMed PMID: 18394404.
- Yap YS, Kwok LL, Syn N, Chay WY, Chia JWK, Tham CK, et al. Predictors of hand-foot syndrome and pyridoxine for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(11):1538–45. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1269>. PubMed PMID: 28715540.
- Costa JS, Silva GM, Kameo SY, Amorim BF, Oliveira Ramos MJ. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome: clinical and epidemiological approach to cancer patients. *Rev Bras Cancerol*. 2019;65(2):e-10285. doi: <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n2.285>.
- Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda®). *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8(Suppl 1):S31–40. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2004.06.007>. PubMed PMID: 15341880.
- Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar–plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(3):238–46. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2006.10.004>. PubMed PMID: 17350337.
- Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev*. 2020;14(1):442. doi: <http://dx.doi.org/10.4081/oncol.2020.442>. PubMed PMID: 32431787.
- Lan TC, Tsou PH, Tam KW, Huang TW. Effect of urea cream on hand-foot syndrome in patients receiving chemotherapy: a meta-analysis. *Cancer Nurs*. 2022;45(5):378–86. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/NCC.0000000000001008>. PubMed PMID: 34483284.
- Charalambous A, Tsitsi T, Astras G, Paikousis L, Filippou E. 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). *Eur J Oncol Nurs*. 2021;50:101866. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2020.101866>. PubMed PMID: 33227569.
- Pandy JGP, Franco PIG, Li RK. Prophylactic strategies for hand-foot syndrome/skin reaction associated with systemic cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):8655–66. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-022-07175-3>. PubMed PMID: 35655045.
- Pereira PP, Pedroso RS, Ribeiro MA. Identificação, prevenção e tratamento da síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: revisão sistemática. *Rev Bras Cancerol*. 2019 [citado 2023 mar 26];65(4):e-05363. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/363>
- Huang XZ, Chen Y, Chen WJ, Zhang X, Wu CC, Wang ZN, et al. Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome: prevention strategies for capecitabine-induced HFS. *Int J Cancer*. 2018;142(12):2567–77. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31269>. PubMed PMID: 29355976.
- Macedo LT, Lima JPN, 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: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2129-z>. PubMed PMID: 24463616.
- Guo C, Zhou R, Zeng P, Hu F, Xiong H, Lin X. The efficacy of pyridoxine in the prevention of hand-foot syndrome associated with capecitabine chemotherapy in cancer patients: a protocol of systematic review and meta-analysis [Internet]. 2020 [citado 2023 mar 26]. Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020198404](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020198404)
- Lian S, Zhao Q, Zhang Y, Zhang X. Pyridoxine (vitamin B6) for prevention of hand-foot syndrome caused by antineoplastic drugs: a meta-analysis [Internet]. 2020 [citado 2023 mar 26]. Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020195917](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020195917)
- Wang R, Wang X, Wang K, Liu S. Effectiveness of urea-based cream and pyridoxine (vitamin b6) on sorafenib-induced hand-foot syndrome/skin reaction in hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 2022 [citado 2023 mar 26]. Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42022340121](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022340121)
- Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. Australia: JBI; 2020. Chapter 11. doi: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/M18-0850>. PubMed PMID: 30178033.
- Foster ED, Deardorff A. Open Science Framework (OSF). *J Med Libr Assoc*. 2017;105(2):203–6. doi: <http://dx.doi.org/10.5195/jmla.2017.88>.
- Reis FCCP, Meneses AG, Reis PED, Mazoni SR, Silveira R, Vasques CI. Topical interventions for preventing hand-foot syndrome in cancer patients undergoing chemotherapy/target therapy: a scoping review [Internet]. 2021 [citado 2023 mar 26]. Disponível em: <https://osf.io/y9sb4/>

23. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis*. 2020;18(10):2119–26. doi: <http://dx.doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>. PubMed PMID: 33038124.
24. Peters MDJ. Managing and coding references for systematic reviews and scoping reviews in EndNote. *Med Ref Serv Q*. 2017;36(1):19–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/02763869.2017.1259891>. PubMed PMID: 28112629.
25. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>. PubMed PMID: 27919275.
26. Ghodousi M, Karbasforooshan H, Arabi L, Elyasi S. Silymarin as a preventive or therapeutic measure for chemotherapy and radiotherapy-induced adverse reactions: a comprehensive review of preclinical and clinical data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(1):15–38. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-022-03434-8>. PubMed PMID: 36450892.
27. Yamamoto K, Nishiyama S, Kunisada M, Iida M, Ito T, Iroji T, et al. Safety and efficacy of bis-glyceryl ascorbate as prophylaxis for hand-foot skin reaction: a single-arm, open-label phase i/ii study (DGA study). *Oncologist*. 2022;27(5):e384–92. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/oncolo/oyab067>. PubMed PMID: 35285503.
28. Shayeganmehr D, Ramezannia F, Gharib B, Rezaeiaal A, Shahi F, Jafariazar Z, et al. Pharmaceutical and clinical studies of celecoxib topical hydrogel for management of chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023;396(7):1571–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-022-02339-8>. PubMed PMID: 36418469.
29. Kao YS, Lo CH, Tu YK, Hung CH. Pharmacological prevention strategy for capecitabine-induced hand-foot syndrome: a network meta-analysis of randomized control trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;35(10):e15774. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15774>. PubMed PMID: 36054263.
30. Ramasubbu MK, Maji S, Padhan M, Maiti R, Hota D, Majumdar SKD, et al. Chemotherapy-induced hand foot syndrome: comparative efficacy and safety of pharmacological prophylaxis – systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ Supportive & Palliative Care [Internet]*. 2022 [citado 2023 mar 26]. Disponível em: <https://spcare.bmj.com/content/early/2022/12/23/spcare-2022-004011>
31. Elyasi S, Rasta S, Taghizadeh-Kermani A, Hosseini S. Topical henna and curcumin (Alpha®) ointment efficacy for prevention of capecitabine induced hand-foot syndrome: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled clinical. *Daru*. 2022;30(1):117–25. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40199-022-00438-8>. PubMed PMID: 35320555.
32. Rodríguez-Garzottto A, Iglesias-Docampo L, Díaz-García CV, Ruppen I, Ximénez-Embún P, Gómez C, et al. Topical heparin as an effective and safe treatment for patients with capecitabine-induced hand-foot syndrome: results of a phase IIA trial supported by proteomic profiling of skin biopsies. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:175883592210869. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/17588359221086911>. PubMed PMID: 35356259.
33. Jatou A, Ou FS, Ahn DH, Zemla TJ, Le-Rademacher JG, Boland P, et al. Preemptive versus reactive topical clobetasol for regorafenib-induced hand-foot reactions: a preplanned analysis of the ReDOS trial. *Oncologist*. 2021;26(7):610–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13730>. PubMed PMID: 33604969.
34. Lien RY, Tung H, Wu S, Hu SH, Lu L, Lu S. Validation of the prophylactic efficacy of urea based creams on sorafenib induced hand foot skin reaction in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomised experiment study. *Cancer Reports*. 2022;5(7):e1532. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cnr2.1532>. PubMed PMID: 34910380.
35. Lu W, Huang Z, Chen S, Lv H, Chen X, Lei J, et al. The effectiveness of EVOSKIN®Palm and sole moisturizing cream in treating capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):3009–17. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/apm-21-61>. PubMed PMID: 33849091.
36. Mohajerani R, Shahi F, Jafariazar Z, Afshar M. Efficacy of topical Lawsonia inermis L. (Henna) hydrogel in fluorouracil-induced hand-foot syndrome: a pilot randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cutan Ocul Toxicol*. 2021;40(3):257–62. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/15569527.2021.1940194>. PubMed PMID: 34152880.
37. Kayikci EE, Can G, Sen F, Saip P. Henna Application in the prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome in breast and colorectal cancer patients. *FNJN*. 2020;28(3):299–311. doi: <http://dx.doi.org/10.5152/FNJN.2020.19097>. PubMed PMID: 34263209.
38. Lee YS, Jung YK, Kim JH, Cho SB, Kim DY, Kim MY, et al. Effect of urea cream on sorafenib-associated hand-foot skin reaction in patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter, randomised, double-blind controlled study. *Eur J Cancer*. 2020;140:19–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.012>. PubMed PMID: 33039810.
39. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines\*. *Ann Oncol*. 2021;32(2):157–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.005>. PubMed PMID: 33248228.
40. Williams L, Ginex P, Ebanks G Jr, Ganstwig K, Ciccolini K, Kwong B, et al. ONS Guidelines™ for cancer treatment-related skin toxicity. *ONF*. 2020;47(5):539–56. doi: <http://dx.doi.org/10.1188/20.ONF.539-556>. PubMed PMID: 32830806.
41. Deng B, Sun W. Herbal medicine for hand-foot syndrome induced by fluoropyrimidines: a systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*. 2018;32(7):1211–28. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6068>. PubMed PMID: 29682836.
42. Elyasi S, Shojaee FSR, Allahyari A, Karimi G. Topical silymarin administration for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial: silymarin prevents capecitabine induced HFS. *Phytother Res*. 2017;31(9):1323–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5857>. PubMed PMID: 28635153.
43. Jung S, Sehouli J, Chekerov R, Kluschke F, Patzelt A, Fuss H, et al. Prevention of palmoplantar erythrodysesthesia in patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®). *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3545–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3781-x>. PubMed PMID: 28653108.
44. Lin SM, Lu SN, Chen PT, Jeng LB, Chen SC, Hu CT, et al. HATT: a phase IV, single-arm, open-label study of sorafenib in Taiwanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2017;11(2):199–208. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-016-9774-x>. PubMed PMID: 27909950.
45. Chanprapaph K, Rutnin S, Vachiramon V. Multikinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction: a review of clinical presentation, pathogenesis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):387–402. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-016-0197-1>. PubMed PMID: 27221667.

46. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, Stahl M, Hegewisch-Becker S, Loeffler LM, et al. Mapisal versus urea cream as prophylaxis for capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized phase III trial of the AIO quality of life working group. *JCO*. 2015;33(22):2444–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.60.4587>. PubMed PMID: 26124485.
47. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, Segaert S, Van Cutsem E. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2017–26. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv244>. PubMed PMID: 26034039.
48. 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 sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *JCO*. 2015;33(8):894–900. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.52.9651>. PubMed PMID: 25667293.
49. Sanches RC, Santos FC. Hand-Foot Syndrome in cancer patients: concepts, assessment and management of symptoms. *Applied Cancer Research*. 2015 [citado 2023 mar 26];35(2):5. Disponível em: [https://accamargo.phlnet.com.br/applied/ACR2015;35\(2\)p.67-71.pdf](https://accamargo.phlnet.com.br/applied/ACR2015;35(2)p.67-71.pdf)
50. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):787–94. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.019>. PubMed PMID: 24795111.
51. Peuvrel L, Dréno B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(5):425–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-014-0088-2>. PubMed PMID: 25117153.
52. Shinohara N, Nonomura N, Eto M, Kimura G, Minami H, Tokunaga S, et al. A randomized multicenter phase II trial on the efficacy of a hydrocolloid dressing containing ceramide with a low-friction external surface for hand-foot skin reaction caused by sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014;25(2):472–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt541>. PubMed PMID: 24351402.
53. 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. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272\(14\)60047-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272(14)60047-9). PubMed PMID: 25102684.
54. Lademann J, Martschick A, Kluschke F, Richter H, Fluhr JW, Patzelt A, et al. Efficient prevention strategy against the development of a palmar-plantar erythrodysesthesia during chemotherapy. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(2):66–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000351801>. PubMed PMID: 23969763.
55. Burbach GJ, Zuberbier T. Hand-Fuß-Syndrom bei Tyrosinkinase inhibitor therapie: empfehlungen für die Praxis. *Urologe*. 2013;52(11):1574–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00120-013-3204-7>. PubMed PMID: 23744244.
56. Gomez P, Lacouture ME. Clinical presentation and management of hand-foot skin reaction associated with sorafenib in combination with cytotoxic chemotherapy: experience in breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(11):1508–19. doi: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0115>. PubMed PMID: 22016478.
57. Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Völker B, Kapp A, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. *JDDG. J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(9):652–61. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07449.x>. PubMed PMID: 20482685.
58. Wolf SL, Qin R, Menon SP, Rowland Jr KM, Thomas S, Delaune R, et al. Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: north central cancer treatment group study N05C5. *JCO*. 2010;28(35):5182–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.1431>. PubMed PMID: 21060036.
59. Wood LS, Lemont H, Jatoi A, Lacouture ME, Robert C, Keating K, et al. Practical considerations in the management of hand-foot skin reaction caused by multikinase inhibitors. *Community Oncol*. 2010;7(1):23–9. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1548-5315\(11\)70385-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1548-5315(11)70385-0).
60. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, Keating KN, Lacouture ME. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of Hand-Foot Skin Reaction (HFSR) caused by the Multikinase Inhibitors (MKIs). *Oncologist*. 2009;14(3):291–302. doi: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0237>. PubMed PMID: 19276294.
61. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008;13(9):1001–11. doi: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0131>. PubMed PMID: 18779536.
62. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12(3):131–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155206069242>. PubMed PMID: 17022868.
63. Clark AS, Vahdat LT. Chemotherapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome: etiology and emerging therapies. *Support Cancer Ther*. 2004;1(4):213–8. doi: <http://dx.doi.org/10.3816/SCT.2004.n.013>. PubMed PMID: 18628145.
64. Reis, FCGP. Intervenções tópicas para prevenção de síndrome mão-pé decorrente de terapia antineoplásica: revisão de escopo. [Internet]. 2023 [citado 2023 12 Out.]. Disponível em: <https://doi.org/10.48331/scielodata.Z2R4HH>
65. Celleno L. Topical urea in skincare: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;31(6):e12690. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12690>. PubMed PMID: 30378232.
66. Nayak BS, Isitor G, Davis EM, Pillai GK. The evidence based wound healing activity of Lawsonia inermis Linn. *Phytother Res*. 2007;21(9):827–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2181>. PubMed PMID: 17533628.
67. Philip JP, Madhumitha G, Mary SA. Free radical scavenging and reducing power of Lawsonia inermis L. seeds. *Asian Pac J Trop Med*. 2011;4(6):457–61. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60125-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60125-9). PubMed PMID: 21771698.
68. Yucel I, Guzin G. Topical henna for capecitabine induced hand-foot syndrome. *Invest New Drugs*. 2008;26(2):189–92. <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-007-9082-3>. PubMed PMID: 17885735.
69. Akbari S, Kariznavi E, Jannati M, Elyasi S, Tayarani-Najaran Z. Curcumin as a preventive or therapeutic measure for chemotherapy and radiotherapy induced adverse reaction: a comprehensive review. *Food Chem Toxicol*. 2020;145:111699. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2020.111699>. PubMed PMID: 32858134.
70. Scontre VA, Martins JC, de Melo Sette CV, Mutti H, Cubero D, Fonseca F, et al. Curcuma longa (Turmeric) for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: a pilot study. *J Diet Suppl*. 2018;15(5):606–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/19390211.2017.1366387>. PubMed PMID: 29095653.

71. Das SK, Mukherjee S, Vasudevan DM. Medicinal properties of milk thistle with special reference to silymarin. An overview. NIScPR Online. 2008 [citado 2023 mar 26];7:11. Disponível em: <http://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/5665/1/NPR%207%282%29%20182-192.pdf>
72. Kaur A, Wahi A, Kumar B, Bhandari A, Prasad N. Milk thistle (*Silybum marianum*): a review. Inter J Pharma Rese Develop. 2011 [citado 2023 mar 26];3(2):1–10. Disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/read/11591120/milk-thistle-silybum-marianum-a-review-ijprd>
73. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G. Effect of oral silymarin administration on prevention of radiotherapy induced mucositis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2016;30(11):1879–85. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5704>. PubMed PMID: 27555604.
74. Alsaloumi L, Shawagfeh S. Hand and foot syndrome associated with capecitabine. *Ann Clin Oncol*. 2020;2020(2):1–6. Disponível em: [https://www.sciencerepository.org/hand-and-footsyndrome-associated-with-capecitabine\\_ACO-2020-2-103](https://www.sciencerepository.org/hand-and-footsyndrome-associated-with-capecitabine_ACO-2020-2-103)
75. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter Phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *JCO*. 1999;17(2):485–493. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1999.17.2.485>. PubMed PMID: 10080589.
76. Kanbayashi Y, Taguchi T, Ishikawa T, Takayama K. Predictors of capecitabine-induced hand-foot syndrome: a single-institution, retrospective study [Internet]. 2022 [citado 2023 mar 26]. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1606355/v1>
77. Watts K, Wills C, Madi A, Palles C, Maughan TS, Kaplan R, et al. Genetic variation in ST6GAL1 is a determinant of capecitabine and oxaliplatin induced hand-foot syndrome. *Int J Cancer*. 2022;151(6):957–66. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.34046>. PubMed PMID: 35467766.
78. Ruiz-Pinto S, Pita G, Martín M, Nuñez-Torres R, Cuadrado A, Shahbazi MN, et al. Regulatory CDH4 genetic variants associate with risk to develop capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):462–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2013>. PubMed PMID: 32757270.
79. Hu X, Dong M, Liang X, Liu Z, Li Q. Reactive oxygen species-mediated inflammation and apoptosis in hand-foot syndrome induced by PEGylated liposomal doxorubicin. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:471–80. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S280187>. PubMed PMID: 33500617.
80. Krzemieniecki K, Zygulska A, Kucharz J, Stokłosa. Better compliance with the guidelines on hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine in colorectal and breast cancer as a result of nursing education. *Przeegl Lek*. 2016;73(7):460–4. PubMed PMID: 29676887.
81. Zhang S, Zhao W, Zhang M. Nursing care of severe hand foot syndrome caused by the oral anti-tumour drug Xeloda: a case study. *World Council of Enterostomal Therapists Journal*. 2022;42(1):29–33. doi: <http://dx.doi.org/10.33235/wcet.42.1.29-33>.
82. Abuhelwa AY, Badaoui S, Yuen HY, McKinnon RA, Ruanglertboon W, Shankaran K, et al. A clinical scoring tool validated with machine learning for predicting severe hand-foot syndrome from sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;89(4):479–85. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-022-04411-9>. PubMed PMID: 35226112.

## EDITOR ASSOCIADO

Vanessa de Brito Poveda



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons.