

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

FERNANDA CRISTINA GIALAIM PURCINO DOS REIS

INTERVENÇÕES TÓPICAS PARA PREVENÇÃO DE SÍNDROME MÃO-PÉ EM
PACIENTES COM CÂNCER EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO/TERAPIA ALVO:
UMA REVISÃO DE ESCOPO

BRASÍLIA
2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

FERNANDA CRISTINA GIALAIM PURCINO DOS REIS

INTERVENÇÕES TÓPICAS PARA PREVENÇÃO DE SÍNDROME MÃO-PÉ EM
PACIENTES COM CÂNCER EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO/TERAPIA ALVO:
UMA REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Enfermagem pelo
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da
Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Cuidado, Gestão e Tecnologia em
Saúde e Enfermagem.

Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e
Enfermagem

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Christiane Inocência Vasques
Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Simone Roque Mazoni

BRASÍLIA
2023

FERNANDA CRISTINA GIALAIM PURCINO DOS REIS

INTERVENÇÕES TÓPICAS PARA PREVENÇÃO DE SÍNDROME MÃO-PÉ EM
PACIENTES COM CÂNCER EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO/TERAPIA ALVO:
UMA REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Enfermagem pelo
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da
Universidade de Brasília.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Katarinne Lima Moraes (presidente)
Universidade de Brasília (UNB)

Prof^ª. Dr^ª. Elaine Barros Ferreira
Universidade de Brasília (UNB)

Prof^ª. Dr^ª. Renata Cristina de Campos Pereira Silveira
Universidade de São Paulo (USP)

DEDICATÓRIA

*À Deus, que, em sua infinita bondade, permitiu-me realizar tantos sonhos, mesmo não
merecendo absolutamente nada.*

Ao meu esposo, Ricardo. O meu divisor de águas e amor da minha vida.

Ao meu filho, José, que habita em mim e que fez tudo ter sentido.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, acima de tudo, a Deus! Ele que tem se mostrado tão bom para mim. Que me permitiu sair de um destino duvidoso para uma vida repleta de pessoas maravilhosas e oportunidades incríveis. A ele, que me ajudou a mudar, não só de vida, mas de perspectiva.

Ao meu esposo, amigo e companheiro, Ricardo, que tem me apoiado em todos os meus projetos pessoais, desde sempre! Que nunca se opôs a madrugadas ou finais de semana dedicados inteiramente aos estudos, e olha que foram vários! Que sempre me levou um cafezinho quando eu já estava cansada. Que depositou toda sua fé em mim.

À minha avó Edna (em memória), professora aposentada, que ajudou em minha criação, e que sempre foi inteligente, estudiosa e trabalhadeira, uma mulher à frente de seu tempo, e que me contemplou com seu exemplo de que o estudo é o melhor caminho.

Aos meus avós, Benedito e Diomilda, que, mesmo sendo trabalhadores rurais, acreditaram em mim e sempre apoiaram meus estudos, ajudando financeiramente como podiam e vibrando com cada conquista.

Aos meus pais, Patrícia e Fernando, que me deram a vida e me ajudaram a entender que eu precisava ser forte e conquistar meus sonhos por mérito próprio. Graças a eles, hoje consigo dar valor a cada pequena vitória.

À minha irmã, Maria Gabriela, que me motiva, desde seu nascimento, a ser uma pessoa melhor e um exemplo a ser seguido por ela.

À minha tia e madrinha, enfermeira Rosa Maria Purcino Quero. Ela que foi a primeira mulher da família a se formar, e ainda em uma universidade federal. Sempre foi um exemplo para mim.

Aos queridos amigos – Rayane Lacourt, Derick de Paulo, Eduardo Garbin, Sérgio Ramalho e Fernanda Silva –, que sempre me apoiaram e ajudaram nos desafios trazidos pelo mestrado, tanto cientificamente, quanto (e principalmente) emocionalmente.

À Profª. Drª. Christiane Inocência Vasques, por ter confiado em mim e me aceitado como sua aluna. Por toda sua experiência e seu conhecimento compartilhados. Por ser um exemplo de enfermeira, cientista e orientadora. Minha eterna gratidão pela oportunidade.

À Drª. Amanda Gomes de Meneses, por contribuir ativamente na concepção do trabalho e por sempre estar disposta a compartilhar seu vasto conhecimento.

À Profª. Drª Simone Roque Mazoni, pelas valiosas contribuições no desenvolvimento deste estudo e por sempre estar disposta a nos ajudar quando requisitada.

Aos professores doutores Katarinne Lima Moraes, Elaine Barros Ferreira, Renata Cristina de Campos Pereira Silveira e Alisson Fernandes Bolina, por aceitarem o convite para compor a banca examinadora e contribuírem com seu imenso conhecimento em prol da ciência.

Aos integrantes do grupo de pesquisa do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia (LIONCO), por todo conhecimento produzido e compartilhado.

Ao meu bebê, José, que me transformou em outra mulher desde a sua concepção. A ele, que me preencheu de amor, de resignação, de sacrifício, de sentido e de vida.

Filho, a mamãe te amará eternamente!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”
Albert Einstein

RESUMO

REIS, F.C.G.P. **Intervenções Tópicas para Prevenção de Síndrome Mão-Pé em Pacientes com Câncer em Tratamento Quimioterápico/Terapia Alvo: Uma Revisão De Escopo.** 2023.158 p. Dissertação (mestrado). Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2023.

A síndrome mão-pé, recentemente incluída no grupo de eritema tóxico das síndromes quimioterápicas, é uma toxicidade comum em pacientes que fazem quimioterapia, com incidência variando de 2% a 60%. Caracteriza-se inicialmente por parestesia que pode evoluir para dor em queimação, edema, eritema até descamação das palmas e plantas dos pés. Em casos mais graves, pode haver a formação de placas bolhosas. Dependendo da gravidade, a síndrome mão-pé pode levar à interrupção do antineoplásico, diminuição da qualidade de vida, bem como, comprometimento do desempenho do paciente em suas atividades de vida diárias. Entretanto, embora a ocorrência da síndrome mão-pé seja frequente com o uso de alguns agentes antineoplásicos, sua patogênese ainda não foi completamente elucidada. Em relação à prevenção da síndrome mão-pé, observa-se que diversas intervenções tópicas e parenterais têm sido analisadas, porém, os estudos atuais não permitem compreender a gama de intervenções disponíveis para prevenção de síndrome mão-pé. Assim, este estudo objetivou mapear as intervenções tópicas utilizadas para a prevenção da síndrome mão-pé em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico/terapia alvo. Essa revisão foi escrita 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, e Web of Science. A literatura cinzenta foi acessada através do Google Scholar e Pro-Quest, além de buscas adicionais nas listas de referências dos estudos incluídos. As buscas resultaram em 12.016 referências e a amostra final foi composta por 45 estudos. Dos 45 estudos levantados, 44% deles eram ensaios clínicos randomizados, e destes, 30% avaliaram o uso de fitoterápicos e 25% avaliaram o uso de ureia. 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. Com relação à região de origem dos estudos, houve um discreto volume maior de publicações em países do ocidente, com 51% dos estudos realizados nesta região. Dos cânceres citados, 24% eram de intestino/cólon/reto seguido por 20% de mama. Quanto ao tipo de quimioterapia, 71% dos estudos que citaram protocolos antineoplásicos, citaram a capecitabina. Com relação às escalas de classificação da síndrome mão-pé, dos estudos que citaram alguma, 59% utilizaram a CTCAE. Do total de intervenções mapeadas, 42 intervenções tópicas foram identificadas para prevenção da síndrome mão-pé, 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, decocções, adesivos, pós, óleos e sabões. Em suma, os resultados possibilitaram uma revisão acerca das intervenções tópicas, com destaque ao uso da ureia e cremes hidratantes como as intervenções mais estudadas. Esse estudo pode auxiliar pesquisadores na identificação de intervenções passíveis de serem avaliadas para a prevenção da síndrome mão-pé, a fim de que seja evitada a reprodução de estudos que avaliem intervenções que já tenham seu efeito bem elucidado pela literatura.

Descritores: Síndrome Mão-Pé; Enfermagem Oncológica; Cuidados de Enfermagem; Antineoplásicos; Cuidados com a Pele; Revisão.

ABSTRACT

REIS, F.C.G.P. **Topical Interventions for Preventing Hand-Foot Syndrome as a Result of Antineoplastic Therapy: A Scoping Review.** 2023.158 p. Dissertation (Master degree). Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, 2023.

Hand-foot syndrome, recently included in the erythema toxicum group of chemotherapy syndromes, is a common toxicity in patients undergoing chemotherapy, with an incidence ranging from 2% to 60%. It is initially characterized by paresthesia that can progress to burning pain, edema, erythema and even desquamation of the palms and soles. In more severe cases, bullous plaques may form. Depending on the severity, the hand-foot syndrome can lead to discontinuation of the antineoplastic agent, decreased quality of life, as well as impairment of the patient's performance in their daily activities. However, although the occurrence is frequent with the use of some antineoplastic agents, its pathogenesis has not yet been fully elucidated. Regarding the prevention of hand-foot syndrome, it is observed that several topical and parenteral interventions have been analyzed, however, current studies do not allow understanding the range of interventions available for the prevention of hand-foot syndrome. Thus, this study aimed to map the topical interventions used for the prevention of hand-foot syndrome in cancer patients undergoing chemotherapy/targeted therapy. This review was written following the recommendations of the PRISMA-ScR (extension to Scope Review) and the Joanna Briggs Institute Manual. Searches were performed in CINAHL, Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus, and Web of Science electronic databases. Gray literature was accessed through Google Scholar and Pro-Quest, in addition to additional searches of the reference lists of included studies. The searches resulted in 12,016 references and the final sample consisted of 45 studies. Of the 45 studies surveyed, 44% were randomized clinical trials; of these randomized clinical trials, 30% evaluated the use of herbal medicines and 25% evaluated the use of urea. It was also observed that the studies included in this review were published in the last 20 years, ranging from 2004 to 2023, with a higher prevalence in the year 2022. Regarding the region of origin of the studies, there was a slightly higher volume of publications in western countries, with 51% of the studies carried out in this region. Of the mentioned cancers, 24% were of the intestine/colon/rectum followed by 20% of the breast. As for the type of chemotherapy, 71% of the studies that cited anticancer protocols cited capecitabine. Concerning the hand-foot syndrome rating scales, of the studies that cited any, 59% used the CTCAE. Of the total interventions mapped, 42 topical interventions were identified for the prevention of hand-foot syndrome, among them: moisturizing creams, corticosteroids, acids, mapisal, silymarin and henna. However, urea was the most cited intervention (62%). As for the presentations of the interventions, these ranged from creams, ointments, gels, hydrocolloids, decoctions, patches, powders, oils and soaps. In short, the results enabled a review of topical interventions, with emphasis on the use of urea and moisturizing creams as the most studied interventions. This study can help researchers to identify interventions that can be evaluated for the prevention of hand-foot syndrome, to avoid the reproduction of studies that evaluate interventions that already have their effect well elucidated in the literature.

Descriptors: Hand Foot Syndrome; Oncology Nursing; Nursing Care; Antineoplastic Agents; Skin Care; Review.

RESUMEN

REIS, F.C.G.P. **Intervenciones tópicas para la prevención del síndrome mano-pie secundario a la terapia antineoplásica: una revisión del alcance.** 2023.158 p. Tesis (maestría). Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasilia, Brasilia, 2023.

El síndrome mano-pie, recientemente incluido en el grupo de síndromes de quimioterapia del eritema tóxico, es una toxicidad común en pacientes que reciben quimioterapia, con una incidencia que varía del 2% al 60%. Inicialmente se caracteriza por parestesias que pueden progresar a dolor quemante, edema, eritema e incluso descamación de palmas y plantas. En casos más severos, se pueden formar placas ampollosas. Dependiendo de la gravedad, la síndrome mano-pie puede conducir a la suspensión del agente antineoplásico, disminución de la calidad de vida, así como deterioro del desempeño del paciente en sus actividades diarias. Sin embargo, aunque la aparición de síndrome mano-pie es frecuente con el uso de algunos agentes antineoplásicos, su patogenia aún no se ha dilucidado por completo. En cuanto a la prevención de síndrome mano-pie, se observa que varias intervenciones tópicas y parenterales han sido analizadas, sin embargo, los estudios actuales no permiten comprender la gama de intervenciones disponibles para la prevención de síndrome mano-pie. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo mapear las intervenciones tópicas utilizadas para la prevención de síndrome mano-pie en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia/terapia dirigida. Esta revisión se escribió de acuerdo con las recomendaciones de PRISMA-ScR (extensión del alcance de la revisión) 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 y Web of Science. Se accedió a la literatura gris a través de Google Scholar y Pro-Quest, además de búsquedas adicionales de las listas de referencias de los estudios incluidos. Las búsquedas dieron como resultado 12 016 referencias y la muestra final consistió en 45 estudios. De los 45 estudios encuestados, el 44% de ellos fueron ensayos clínicos aleatorizados, y de estos, el 30% evaluó el uso de medicamentos a base de hierbas y el 25% evaluó el uso de urea. También se observó que los estudios incluidos en esta revisión fueron publicados en los últimos 20 años, variando de 2004 a 2023, con mayor prevalencia en el año 2022. En cuanto a la región de origen de los estudios, hubo un volumen levemente mayor de publicaciones en países occidentales, con el 51% de los estudios realizados en esta región. De los cánceres mencionados, el 24% eran de intestino/colon/recto seguidos del 20% de mama. En cuanto al tipo de quimioterapia, el 71% de los estudios que citaron protocolos anticancerígenos mencionaron capecitabina. Con respecto a las escalas de calificación síndrome mano-pie, de los estudios que citaron alguna, el 59% utilizó el CTCAE. Del total de intervenciones mapeadas, se identificaron 42 intervenciones tópicas para la prevención del síndrome mano-pie, 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, estas iban desde cremas, ungüentos, geles, hidrocoloides, decocciones, parches, polvos, aceites y jabones. En resumen, los resultados permitieron una revisión de las intervenciones tópicas, con énfasis en el uso de urea y cremas humectantes como las intervenciones más estudiadas. Este estudio puede ayudar a los investigadores a identificar intervenciones que puedan ser evaluadas para la prevención de síndrome mano-pie, a fin de evitar la reproducción de estudios que evalúan intervenciones que ya tienen su efecto bien dilucidado en la literatura.

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

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 DISTRIBUIÇÃO PROPORCIONAL DOS DEZ TIPOS DE CÂNCER MAIS INCIDENTES ESTIMADOS PARA 2023 POR SEXO, EXCETO NÃO MELANOMA. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.	25
FIGURA 2 CLASSIFICAÇÃO DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS DE CALABRESI E CHABNER. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.....	26
FIGURA 3 LINHA DO TEMPO DOS PRIMEIROS RELATOS DE DESENVOLVIMENTO DA SMP. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.....	28
FIGURA 4 CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME MÃO-PÉ INDUZIDA POR DIFERENTES TIPOS DE QUIMIOTERÁPICOS. BRASÍLIA, BRASIL, 2023.....	30
FIGURA 5 FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE BUSCA E SELEÇÃO DA LITERATURA. BRASÍLIA-DF, BRASIL, 2023. (ADAPTADO DO PRISMA, 2020).....	54
FIGURA 6 NUVEM DE PALAVRAS REPRESENTANDO OS ANTINEOPLÁSICOS CITADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS. BRASÍLIA-DF, BRASIL, 2023.	70
FIGURA 7 REPRESENTAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA PREVENÇÃO DA SMP ENCONTRADAS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS. BRASÍLIA-DF, BRASIL, 2023.	74

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O ANO DE PUBLICAÇÃO. BRASÍLIA-DF, BRASIL, 2023.....	55
GRÁFICO 2 DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O PAÍS DE ORIGEM. BRASÍLIA-DF, BRASIL, 2023.	57

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA APLICADA À CADA BASE DE DADOS E RESULTADOS ENCONTRADOS. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.....	43
TABELA 2 DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O PAÍS DE ORIGEM. BRASÍLIA-DF, BRASIL, 2023.	58
TABELA 3 DISTRIBUIÇÃO DOS TIPOS DE CÂNCER E PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA MAPEADOS NOS ESTUDOS DO GRUPO I. BRASÍLIA-DF, BRASIL, 2023.....	71
TABELA 4 DISTRIBUIÇÃO DAS INTERVENÇÕES TÓPICAS DESCRITAS, SEGUNDO AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO. BRASÍLIA-DF, BRASIL, 2023.	75

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 GRAUS DE SEVERIDADE DA SÍNDROME MÃO-PÉ, DE ACORDO COM O CTC-AE, VERSÃO 5. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.....	31
QUADRO 2 QUESTÃO NORTEADORA SEGUNDO OS ACRÔNIMOS DA ESTRATÉGIA PCC. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.....	37
QUADRO 3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO ESTABELECIDOS DE ACORDO COM A ESTRATÉGIA PCC. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023.	38
QUADRO 4 ESTRATÉGIAS DE BUSCA ELABORADAS PARA AS DIFERENTES BASES DE DADOS E LITERATURA CINZENTA, DE ACORDO COM A ESTRATÉGIA PCC. BRASÍLIA, DF, BRASIL, 2023. .	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AVD	Atividade de Vida Diária
CENTRA	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CHC	Carcinoma hepatocelular
CINAHL	<i>Cumulattive Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
COS	Center for Open Science
COX-2	Cicloxygenase
CTCAE	Crítérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos
CTG-NCIC	Grupo de Ensaios Clínicos do Instituto Nacional do Câncer do Canadá
DGA	Ascorbato bis-gliceril
DLP	Doxorrubicina lipossomal peguilada
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Estudos
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncologic Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EPP	Eritrodisestesia Palmo-Plantar
EQUATOR	<i>Enhancing the Quality and Transparency of Health Research</i>
ERO	Espécies Reativas do Oxigênio
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ET AL	E outros
EVOSKINPSMC	<i>EVOSKIN® Palm and sole</i>
GC	Grupo controle
GI	Grupo intervenção
HUB	Hospital Universitário de Brasília
HFS	<i>Hand-Foot Syndrom</i>
HT	Heparina tópica
IFN- γ	Interferon Gama
IL	Interleucina

JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MKI	Inibidor de Multiquinase
NA	Não Aplicável
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONS	<i>Oncology Nursing Society</i>
OSF	<i>Open Science Framework</i>
P	Pacientes/Participantes
PCC	População ou Participantes / Conceito / Contexto
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Checklist</i>
PRISMA-ScR	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QT	Quimioterapia
QV	Qualidade de Vida
RE	Revisão de Escopo
RI	Revisão Integrativa
RN	Revisão Narrativa
RS	Revisão Sistemática
SMP	Síndrome Mão-Pé
TKI	Inibidor de Tirosina Quinase
TYMS	Timidilato sintase
VO	Via Oral
VS.	<i>Versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO HFS	Escala de classificação da Síndrome Mão-Pé da Organização Mundial da Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

™	<i>Trademark</i> – marca comercial
©	<i>Copyright</i> – obra original
®	Marca Registrada no Brasil
µm	Micrômetro

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	21
2 INTRODUÇÃO	23
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER.....	24
2.2 TERAPIA ANTINEOPLÁSICA SISTÊMICA.....	25
2.3 SÍNDROME MÃO-PÉ	27
3 OBJETIVOS	34
3.1 OBJETIVO GERAL.....	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4 MATERIAIS E MÉTODO	35
4.1 PROTOCOLO E REGISTRO	36
4.2 PERGUNTA DE PESQUISA	37
4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	37
4.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	39
4.5 FONTES DE INFORMAÇÕES	42
4.5.1 CINAHL.....	47
4.5.2 COCHRANE CENTRAL.....	47
4.5.3 EMBASE	47
4.5.4 LILACS	48
4.5.5 LIVIVO.....	48
4.5.6 PUBMED.....	48
4.5.7 SCOPUS	49
4.5.8 WEB OF SCIENCE	49
4.5.9 GOOGLE SCHOLAR	49
4.5.10 PRO-QUEST – Base de dados de dissertações e teses	49
4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	50
4.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	50
4.8 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS	51

4.9 SÍNTESE DOS RESULTADOS	51
4.10 ASPECTOS ÉTICOS	51
5 RESULTADOS	52
5.1 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS.....	53
5.2 CARACTERÍSTICAS DAS FONTES DE EVIDÊNCIA.....	53
5.2.1 INTERVENÇÕES TÓPICAS.....	73
5.3 CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS	78
5.3.1 CREME À BASE DE UREIA	78
5.3.2 CREMES HIDRATANTES.....	80
5.3.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANTIOXIDANTES.....	80
5.3.3 CREMES À BASE DE ÁCIDOS.....	82
5.3.5 FITOTERAPIA.....	83
5.3.6 DEMAIS INTERVENÇÕES	84
5.4 SÍNTESE DOS RESULTADOS	85
6 DISCUSSÃO	87
6.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS	88
6.1.1 PRINCIPAIS ANTINEOPLÁSICOS ASSOCIADOS E LACUNAS QUANTO À PATOGENESE DA SMP	91
6.1.2 IMPACTO DA SMP NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES.....	93
6.1.3 PAPEL DO ENFERMEIRO NO MANEJO DA SMP E EDUCAÇÃO EM SAÚDE	95
6.2 LIMITAÇÕES	98
7 CONCLUSÃO.....	100
8 REFERÊNCIAS.....	102
9 APÊNDICES	118
10 ANEXOS.....	156

Apresentação

1 APRESENTAÇÃO

A autora, moradora de uma cidade pequena (Espírito Santo do Pinhal - SP), cujos estudos se deram sempre em escolas públicas, ingressou aos 17 anos no curso de Bacharelado em Enfermagem no ano de 2010, na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, instituição também pública do estado de São Paulo, cujo vestibular foi realizado pela CONVEST/Unicamp.

O interesse pela oncologia surgiu muito antes desta época, quando ainda era criança, o que se acentuou na adolescência e permaneceu por toda a graduação. Assim, sua formação optativa foi sempre voltada à oncologia, participando ativamente de Ligas Acadêmicas, congressos e eventos voltados à temática. Além disso, foi contemplada no Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq), nos anos de 2012/2013 e elaborou o trabalho intitulado “Caracterização dos pacientes oncológicos atendidos em um Hospital de ensino do interior do estado de São Paulo”. Mesmo tema também foi apresentado em seu Trabalho de Conclusão de Curso.

Em 2014 a autora ingressou na Residência Multiprofissional em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e foi morar na cidade do Rio de Janeiro (RJ) por dois anos. Nessa época, imergiu na oncologia por mais de 60 horas semanais e aprendeu muito, aliando teoria à prática. Considera a melhor fase de sua vida, tanto profissional quanto pessoal. Foi um momento de muito aprendizado e autoconhecimento.

Em 2016, noivou-se com Ricardo Reis, físico médico que conheceu durante a Residência no INCA. Diante disso, ao término de sua especialização, mudou-se para a cidade de Natal – RN, cidade de seu esposo, e, no mesmo mês conseguiu seu primeiro emprego como enfermeira, na Liga Contra o Câncer (LIGA), onde trabalhou até 2019.

Nesta instituição teve a oportunidade de trabalhar como “ferista” em seu primeiro ano, cobrindo as férias de todos os enfermeiros em todos os setores, tanto nas unidades ambulatoriais, quanto internação. Sendo assim, adquiriu vasta experiência na prática como enfermeira oncológica, uma vez que pode circular pelas mais diversas subáreas da oncologia.

Em 2017, ainda na LIGA, foi promovida ao cargo de Coordenadora de Estudos em Pesquisa Clínica e Enfermeira de Pesquisa Clínica. Neste mesmo ano, integrou o grupo de avaliadores do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição. Deste modo, o interesse pela pesquisa e a área acadêmica foi crescente, assim, em 2018, ingressou como aluna especial na disciplina de bioestatística na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Entretanto, não tentou entrar como aluna regular no mestrado em enfermagem por considerar um sonho muito distante, talvez impossível.

No ano de 2019 mudou-se com seu esposo para Brasília – DF, onde começou a trabalhar ainda como Coordenadora de Estudos em Pesquisa Clínica e Enfermeira de Pesquisa Clínica no Hospital Sírio Libanês. Entretanto, com o advento da pandemia e por questões pessoais, precisou pedir desligamento e ficou por 8 meses desempregada, estudando para concursos públicos e cuidando de sua irmã.

Nessa época, soube do processo seletivo para o mestrado em enfermagem do Programa de Pós-graduação em Enfermagem (PPGENF) da Universidade de Brasília (UnB), e uma nova chama daquele sonho antigo se acendeu. Porém, mais uma vez, por medo, não tentou. Contudo, nova oportunidade apareceu, as vagas remanescentes para ingresso em 2020, e então ela pediu ajuda para Deus, se inscreveu e passou. O momento mais feliz foi quando ela descobriu que, aquela professora que ela sonhava em ter como orientadora, que pesquisou seu Lattes quando ainda estava em Natal, foi a professora que a aceitou como aluna e orientanda.

Em 2020 a autora foi convidada a montar um Centro de Pesquisas Clínicas no Hospital Brasília, da rede DASA. Esse foi um momento de muito aprendizado, dividindo sala com mestres e doutores, que a ajudaram nas disciplinas do mestrado, na elaboração desse estudo e na consolidação do conhecimento em pesquisa clínica e pesquisa acadêmica.

Em 2022 foi nomeada no concurso da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e começou a trabalhar no Hospital Universitário de Brasília (HUB/UnB). Atualmente está no cargo de Supervisora de Enfermagem da Unidade de Oncologia (UNACON), ponto crucial em sua vida, uma vez que pode aliar seus conhecimentos teóricos à prática, em um ambiente voltado exclusivamente à sua paixão, a oncologia.

O ingresso no mestrado acadêmico em enfermagem, contribuiu para a construção de uma nova perspectiva profissional, onde a autora consegue aliar todo seu conhecimento prático à pesquisa e à ciência. A maior conquista que a Academia proporcionou foi o desenvolvimento de um pensamento crítico. Além disso, o reconhecimento de que a ciência é o caminho e que deve ser valorizada e incentivada em todos os momentos e em todas as áreas do conhecimento.

Introdução

2 INTRODUÇÃO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

O câncer é um importante problema de saúde pública no mundo e se tornou uma das quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos) na maioria dos países (BRAY, 2018). A incidência e a mortalidade por câncer têm aumentado em todo o mundo, em parte pelo crescimento e envelhecimento populacional, mas também pelas mudanças na distribuição e prevalência dos fatores de risco para desenvolvimento de câncer, especialmente aqueles relacionados ao desenvolvimento socioeconômico. Tal fato é ilustrado pelas diferenças marcantes na incidência de cânceres relacionados a infecções, incluindo câncer cervical, gástrico e hepático, em países em extremos opostos do espectro de desenvolvimento humano. Entretanto, melhores condições de vida também têm sido associadas a comportamentos pessoais de risco (fumar, beber) e outras condições, levando a aumentos de cânceres sem ligações conhecidas ou muito fracas com infecções (GERSTEN et al, 2002; BRAY, 2018; MS, 2019).

Em 2018, as estimativas mundiais afirmaram que houve 17 milhões de novos casos de câncer (excluindo casos de câncer de pele não melanoma) e 9,5 milhões de mortes (excluindo casos de câncer de pele não melanoma) (BRAY, 2018). No Brasil, são esperados 704 mil casos novos de câncer para cada ano do triênio 2023-2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência. O tumor maligno mais incidente no Brasil é o de pele não melanoma (31,3% do total de casos), seguido pelos de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%). Em homens, o câncer de próstata é predominante em todas as regiões, totalizando 72 mil casos novos estimados a cada ano do próximo triênio, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Já nas mulheres, o câncer de mama é o mais incidente (depois do de pele não melanoma), com 74 mil casos novos previstos por ano até 2025 (MS, 2023). A distribuição dos tipos de câncer mais incidentes estimados para o ano de 2023 está descrita na figura 1.

Figura 1 Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto não melanoma. Brasília, DF, Brasil, 2023.

Localização primária	Casos	%			Localização primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e Reto	21.970	9,2%	Homens	Mulheres	Cólon e Reto	23.660	9,7%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	14.540	6,0%
Cavidade Oral	10.900	4,6%			Glândula Tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10

Fonte: MS, 2022¹.

2.2 TERAPIA ANTINEOPLÁSICA SISTÊMICA

O câncer, quando diagnosticado, pode ser tratado pelas seguintes modalidades terapêuticas: terapia antineoplásica, radioterapia e cirurgia. A terapia antineoplásica pode ser dividida em quimioterapia antineoplásica; terapia hormonal; terapia biológica; terapia-alvo molecular; imunoterapia e outras modalidades terapêuticas, como uso de retinoides e terapia fotodinâmica (BONASSA et al, 2012).

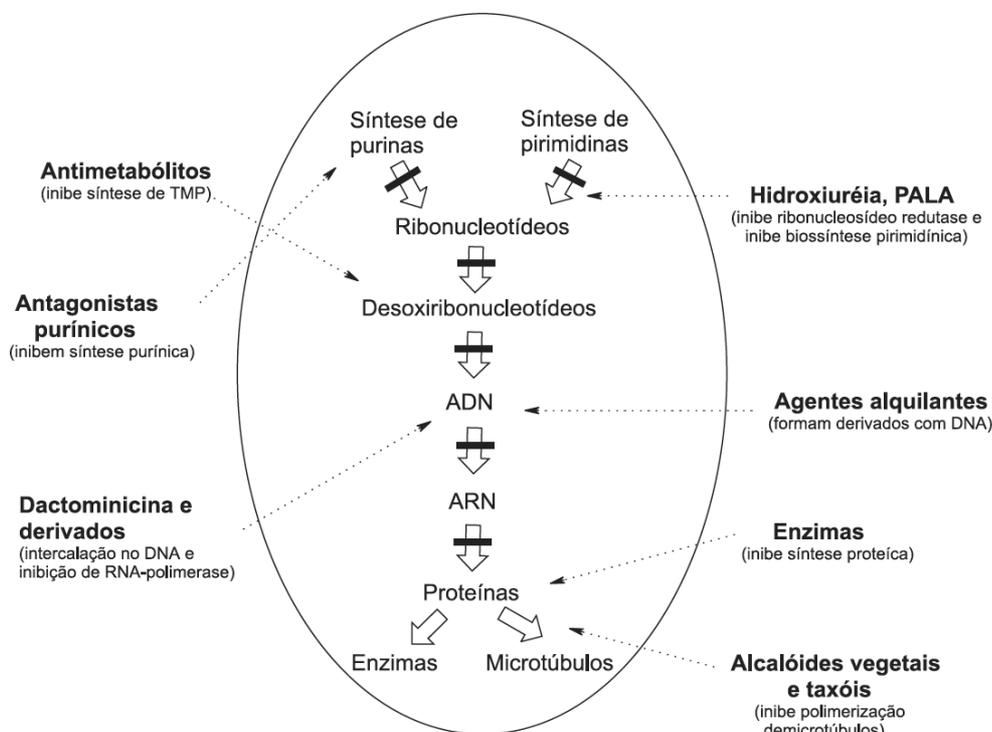
A quimioterapia antineoplásica pode ser classificada de acordo com sua estrutura química e função em nível celular, ou de acordo com a especificidade de ação no ciclo da divisão celular. Os quimioterápicos que atuam diretamente sobre uma fase do ciclo celular são conhecidos como ciclo-celular específico, já aqueles que apresentam ação independente de fase do ciclo celular são chamados de agentes ciclo-celular não específicos. Há, ainda, agentes não classificados, pois geralmente, têm mais de um mecanismo de ação, um ciclo dependente e outro não, ou ainda não possuem o mecanismo de ação completamente elucidado (CHABNER et al, 1995; CHABNER et al, 1996; SPENCE, 2001; ALMEIDA et al, 2005). A figura 2 mostra a classificação de agentes antineoplásicos proposta por Calabresi e Chabner (1995).

Os quimioterápicos podem, ainda, ser classificados em agentes alquilantes, compostos de coordenação da platina, agentes metabólitos, antibióticos tumorais, derivados vegetais,

¹ MS, Brasil. Estimativas para o ano de 2023/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2022. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>

análogos da camptotecina, agentes diversos que não podem ser agrupados e agentes citotóxicos associados a nanopartículas (RITTER et al, 2018).

Figura 2 Classificação de agentes antineoplásicos de Calabresi e Chabner. Brasília, DF, Brasil, 2023.



Fonte: Chabner, B et al, 1995².

Com o aumento crescente de novos antineoplásicos, as toxicidades cutâneas induzidas por quimioterapia são mais comumente observadas na prática dermatológica. Tanto agentes quimioterápicos convencionais, quanto agentes de terapia-alvo, causam efeitos colaterais na pele, cabelos, unhas e mucosas, assim como em outros órgãos. Os efeitos colaterais cutâneos mais comuns induzidos por quimioterapia são: eflúvio anágeno (perda de cabelo anormal), mucosite, distúrbios ungueais, síndrome mão-pé, erupção cutânea papulopustular, xerose, hiperpigmentação e reações de hipersensibilidade. Além das menos comuns, como síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda. A frequência dos efeitos colaterais na pele varia dependendo do agente quimioterápico administrado e do tipo de câncer (BISWAL et al, 2018; KAUL et al, 2019; KUDERER et al, 2022; SAADET et al, 2022).

² Chabner, B. A.; Calabresi, P. Em *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; Goodman, L. S.; Gilman, A., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 1995, p. 903-949.

Os antineoplásicos que costumam causar mais alopecia são os agentes alquilantes, agentes antimicrotúbulos e antimetabólitos e os inibidores da topoisomerase. Enquanto a mucosite pode ser observada em pacientes em uso de antimetabólitos, derivados da platina, taxanos, antraciclinas, irinotecano e agentes alquilantes. Já a Capecitabina, 5-FU (5-fluorouracil), taxanos e doxorrubicina são as principais causas de SMP. Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) podem resultar em erupção cutânea papulopustulosa e xerose. Os inibidores de EGFR e taxanos também são responsáveis por distúrbios das unhas; já os distúrbios pigmentares podem ocorrer como resultado do uso de ciclofosfamida, cisplatina, bleomicina, antraciclina e antimetabólitos (SAADET et al, 2022; DEUTSCH et al, 2020).

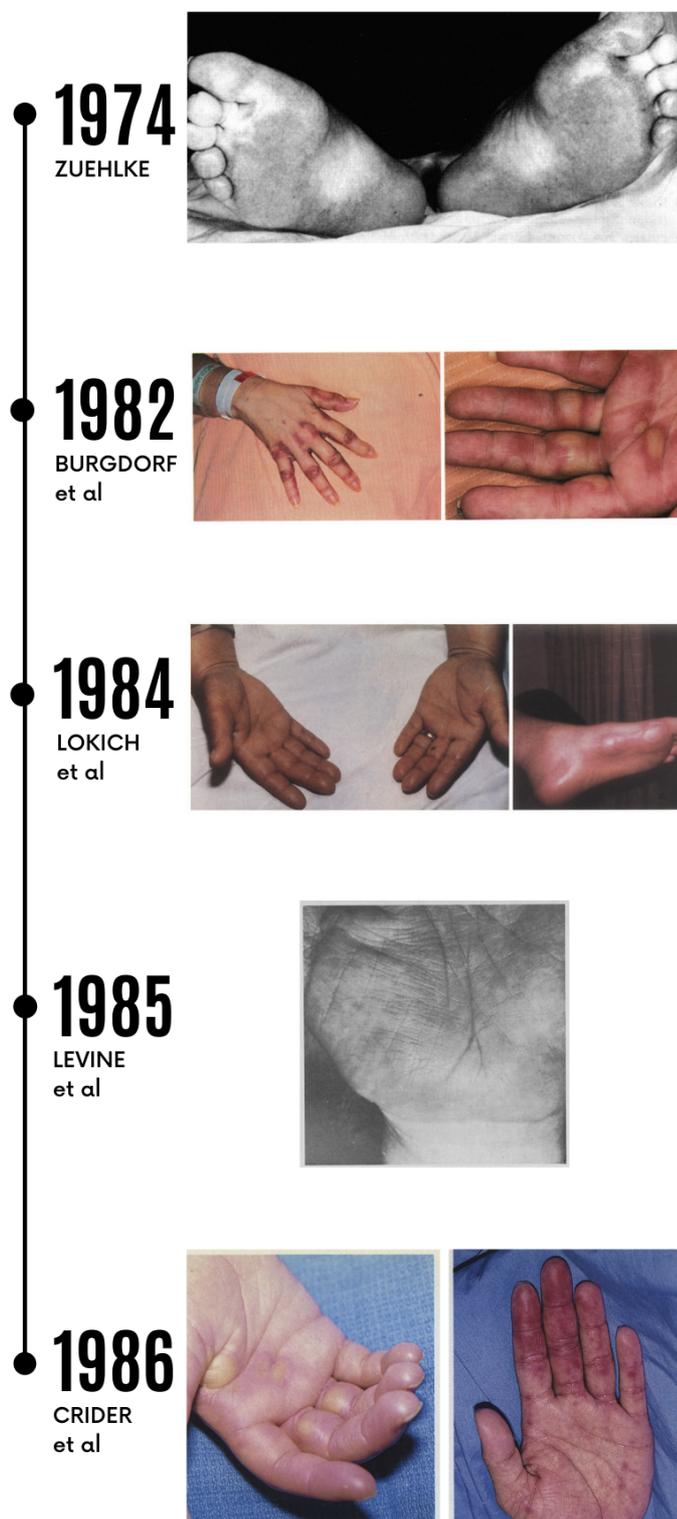
A maioria das doenças ou infecções de pele está associada a disbiose do microbioma, um termo que descreve uma interrupção ou desequilíbrio na homeostase da microbiota (RICHARDSON et al, 2022). Além disso, tais antineoplásicos interferem na síntese de moléculas biológicas e, finalmente, bloqueiam a divisão celular, resultando em uma variedade de toxicidades cutâneas, entre elas, uma das toxicidades dérmicas extremamente comuns, a Síndrome Mão-Pé (SMP) (DEUTSCH et al, 2020).

2.3 SÍNDROME MÃO-PÉ

A síndrome mão-pé (SMP) também é conhecida como eritrodisestesia palmo-plantar, eritema acral, reação da pele mão-pé, síndrome de Burgdorf e, mais recentemente, foi incluída no grupo chamado eritema tóxico das síndromes quimioterápicas (KWAKMAN et al, 2020). A SMP foi descrita pela primeira vez em 1974, associada ao tratamento quimioterápico com mitotano de um paciente com hipernefoma (ZUEHLKE, 1974). A partir de então, durante a década de 1980, vários autores descreveram o desenvolvimento da SMP em pacientes que receberam altas doses de quimioterapia, especialmente para o tratamento de tumores hematológicos (BURGDORF et al, 1982; LOKICH et al, 1984; LEVINE et al, 1985; CRIDER et al, 1986;). A figura 3 apresenta a linha do tempo dos primeiros relatos da SMP na literatura científica.

A SMP, é uma toxicidade relativamente comum em pacientes que fazem quimioterapia. Estudos relatam que a incidência da SMP varia de 2% a 60% (HUESO et al, 2008). Em pacientes que fazem uso de capecitabina, a incidência é ainda maior, variando de 47 a 71% (YAP et al, 2017).

Figura 3 Linha do tempo dos primeiros relatos de desenvolvimento da SMP. Brasília, DF, Brasil, 2023.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Inicialmente, a SMP se manifesta com parestesia, formigamento nas palmas das mãos, dedos e solas dos pés, que pode evoluir para dor em queimação, eritema demarcado com ou sem edema, fissuras e descamação da pele, o que afeta consideravelmente o desempenho das atividades de vida diárias, assim como a qualidade de vida dos pacientes. Com a evolução da SMP, pode haver presença de bolhas e ulcerações. Além disso, observa-se que as palmas das mãos são mais afetadas que as solas dos pés (LOU et al, 2016; KWAKMAN et al, 2020). Conseqüentemente, a depender da gravidade, a SMP pode interferir no tratamento, levando à redução ou interrupção da dose de quimioterapia (CHIDHARLA et al, 2021; WEBSTER-GANDY et al, 2007).

Há, ainda, uma variação da SMP, chamada síndrome mão-pé dorsal onde, principalmente, o dorso da mão, dorso dos pés e a eminência tenar são afetados. Entretanto, o dorso dos pés é menos afetado. Esta variação da SMP é observada especialmente em pacientes que fazem uso de taxanos (ANOOP et al, 2021).

Embora a ocorrência da SMP seja frequente com o uso de alguns agentes antineoplásicos, sua patogênese ainda não foi completamente elucidada. Uma das teorias afirma que a SMP pode ser causada pelo acúmulo de quimioterapia nas glândulas écrinas, que são mais numerosas nas palmas das mãos e solas dos pés, podendo causar metaplasia e necrose focal do ducto écrino (DING et al, 2020).

Estudo recente aponta que a hipermetilação do ácido desoxirribonucleico (DNA) relacionada à espermina e a expressão elevada de genes para a formação de colágeno são fatores suscetíveis à síndrome mão-pé induzida por quimioterapia em pacientes com câncer colorretal (LI et al, 2021). Outros estudos demonstraram que a administração de doxorrubicina lipossomal peguilada pode induzir danos histológicos à pele, incluindo destruição e indução de fibras de colágeno, inflamação grave e apoptose das células epidérmicas. Esse mecanismo pode ser atribuído ao acúmulo desse quimioterápico na pele durante o uso deste medicamento a longo prazo. Adicionalmente, a indução de espécies reativas de oxigênio causa dano oxidativo aos queratinócitos, e essa indução potencializada pela administração de doxorrubicina lipossomal peguilada foi estabelecida como um fator chave no desenvolvimento de SMP (YANG et al, 2017; HU et al, 2021).

Acredita-se também que o desenvolvimento da SMP se deve a uma resposta inflamatória local, desencadeada pelo acúmulo de metabólitos antitumorais e excreção por via exócrina ou por extravasamento microcapilar, que pode causar uma resposta citotóxica direta, possivelmente mediado por cicloxigenase (COX-2) (SUSSER et al, 1999; ZHANG et al, 2011).

Alguns agentes antineoplásicos são apontados como os principais medicamentos que podem levar ao desenvolvimento de síndrome mão-pé, a saber: doxorubicina lipossomal, docetaxel e as fluoropirimidinas, como fluorouracil, e capecitabina (KWAKMAN et al, 2020). A figura 4 representa as características da SMP induzida por diferentes quimioterápicos.

Figura 4 Características da síndrome mão-pé induzida por diferentes tipos de quimioterápicos. Brasília, Brasil, 2023.



4A – Síndrome mão-pé induzida por paclitaxel



4B – Síndrome mão-pé induzida por regorafenibe



4C – Síndrome mão-pé induzida por capecitabina

Fonte: Suh et al, 2021³.

Tão importante quanto o diagnosticar corretamente a SMP, é classificar a sua graduação. Diferentes instrumentos têm sido utilizados para graduar a severidade da SMP, mas a classificação do Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE), publicado pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos é a escala mais utilizada (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017). O CTC-AE, versão 5.0 (2017), classifica a SMP em três graus de severidade, conforme descritos no quadro 1.

³ Suh, H. J., Flórez, Á., Sacristán, V., Rodríguez Martínez, Á., Fernández, F., Vilanova-Trillo, L., Constenla, M., & Pereiro, M. (2021). Cutaneous adverse events in patients receiving anticancer therapy in a tertiary hospital setting: the old and the new. *International journal of dermatology*, 60(2), 208–216. <https://doi.org/10.1111/ijd.15081>

Quadro 1 Graus de severidade da síndrome mão-pé, de acordo com o CTC-AE, versão 5. Brasília, DF, Brasil, 2023.

Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Alterações mínimas na pele ou dermatite (por exemplo, eritema, edema ou hiperqueratose) sem dor.	Alterações na pele (por exemplo, descamação, bolhas, sangramento, fissuras, edema ou hiperqueratose) com dor; limitando AVD instrumental.	Alterações cutâneas graves (por exemplo, descamação, bolhas, sangramento, fissuras, edemas ou hiperqueratose) com dor; imitando o autocuidado e AVD.	–	–

*AVD = Atividades de vida diária

Fonte: Adaptado de CTCAE versão 5.0, 2017⁴.

Em relação à prevenção da SMP, observa-se que diversas intervenções tópicas e parenterais têm sido analisadas. A intervenção mais estudada, até então, é a aplicação de creme à base de ureia nas palmas das mãos e solas dos pés, que tem se mostrado uma estratégia segura e efetiva para prevenir a ocorrência e desenvolvimento de graus mais elevados de SMP. No entanto, outras intervenções também vêm sendo avaliadas, como a piridoxina tópica (CHARALAMBOUS et al, 2021), óleo de ozônio (CHEN et al, 2020), laserterapia (LATIFYAN et al, 2020), até mesmo intervenções educativas (OSTWAL et al, 2020), entre outras.

Uma busca preliminar foi realizada no PROSPERO, na MEDLINE, *Cochrane Database of Systematic Reviews* e *Joanna Briggs Institute (JBI) Evidence Synthesis*. Algumas revisões sistemáticas que avaliaram o uso de diferentes intervenções para prevenção da SMP foram identificadas. No entanto, as revisões sistemáticas publicadas avaliam, majoritariamente, as seguintes intervenções: creme à base de ureia, piridoxina e creme hidratante/emoliente (MACEDO et al, 2014; HUANG et al, 2018; PEREIRA et al, 2019; GUO et al, 2020; LIAN, S et al, 2020; PANDY et al, 2021; LAN et al, 2022; WANG et al, 2022). Sabe-se, entretanto, que outras intervenções têm sido avaliadas com vistas à prevenção, como fitoterápicos, corticosteroides tópicos, entre outros, mas ainda não foram identificadas nas revisões publicadas até o momento, possivelmente porque estas revisões responderam, na maioria das vezes, perguntas muito focadas. Sendo assim, os resultados dessas revisões não permitem compreender de modo completo a gama de intervenções disponíveis para prevenção de SMP.

⁴ National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0, NCI, NIH, DHHS, November 27, 2017. NHI publication.

Por este motivo, decidiu-se por realizar a presente revisão de escopo, pois verifica-se a necessidade de mapear o conhecimento já produzido acerca de outras intervenções tópicas, bem como identificar quaisquer lacunas de conhecimento existentes.

Assim, este estudo objetivou mapear as intervenções tópicas utilizadas para a prevenção da SMP em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico/terapia alvo.

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Mapear as intervenções tópicas utilizadas para a prevenção da síndrome mão-pé em pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia/terapia alvo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar as intervenções tópicas que vêm sendo utilizadas para prevenção da síndrome mão-pé em pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia/terapia alvo.

Identificar as regiões/países que mais investigaram as intervenções tópicas para prevenção da síndrome mão-pé, bem como o período de publicação dos estudos.

Identificar os principais quimioterápicos que causaram SMP, bem como os principais cânceres diagnosticados.

Identificar as escalas utilizadas para a graduação da SMP.

Materiais e Métodos

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Essa revisão foi escrita de acordo com as recomendações do PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, Extensão para Revisões de Escopo) (ANEXO A). A revisão de escopo (RE) é uma síntese de conhecimento que segue uma abordagem sistemática para mapear evidências sobre um tópico e identificar conceitos-chave, teorias, fontes e lacunas de conhecimento. Sendo assim, o PRISMA criou uma lista de verificação adaptada para as RE, desenvolvida por um painel de 24 especialistas e 2 líderes de estudo com base em diretrizes publicadas pela rede EQUATOR (*Enhancing the Quality and Transparency of Health Research*). A lista de verificação final contém 20 itens básicos de relatório e 2 itens opcionais (TRICCO et al, 2018).

Além disso, para o relato desta revisão também foi utilizado o Manual de Síntese de Evidências do Instituto *Joanna Briggs* (JBI, da sigla em inglês). O JBI é uma organização internacional de pesquisa em saúde baseada em evidências que trabalha com mais de 70 universidades e hospitais em todo o mundo, conhecida como “Colaboração JBI”. Um dos objetivos do JBI é melhorar os resultados de saúde global por meio da produção e disseminação de evidências de pesquisas relacionadas à saúde baseadas em evidências, software, treinamento, recursos e publicações (AROMATARIS E et al, 2020).

O protocolo desta revisão foi registrado na plataforma *Open Science Framework* (OSF) sob número de registro DOI 10.17605/OSF.IO/Y9SB4. A OSF é uma ferramenta que facilita o trabalho aberto e centralizado, capturando diferentes aspectos e produtos do ciclo de vida da pesquisa, incluindo o desenvolvimento de ideias de pesquisa, elaboração de estudos, armazenamento e análise de dados coletados e redação e publicação de relatórios de processo ou tese. É desenvolvido e mantido pelo *Center for Open Science* (COS), uma organização sem fins lucrativos, fundada em 2013 para realizar pesquisas sobre a prática da ciência, construir e apoiar comunidades de pesquisa científica e desenvolver ferramentas e infraestrutura de pesquisa para permitir a governança e arquivar pesquisa. Como organização, o COS incentiva a abertura, integridade e reprodutibilidade da pesquisa em todas as disciplinas. A OSF oferece suporte a uma variedade de ferramentas e serviços para auxiliar no processo de pesquisa (FOSTER et al, 2017).

4.2 PERGUNTA DE PESQUISA

Em 1995, Richardson e colaboradores, divulgaram a ideia de utilizar estratégias de busca construídas em blocos de tópicos, que visam responder perguntas com foco em evidências. A Estratégia ficou conhecida pelo acrônimo PICO (Paciente/Problema; Intervenção/Exposição; Comparação e Desfecho). À estratégia PICO também pode ser acrescido o tipo de estudo, componente S do acrônimo PICOS (RICHARDSON et al, 1995).

Derivada da estratégia PICO, a estratégia PCC é utilizada para o desenvolvimento de revisões de escopo. O acrônimo PCC corresponde a População/ Participantes, Conceito e Contexto.

A questão norteadora desta revisão foi elaborada com base na estratégia do PCC (PETERS et al, 2020), cujos detalhes estão descritos no quadro 2.

Quadro 2 Questão norteadora segundo os acrônimos da estratégia PCC. Brasília, DF, Brasil, 2023.

PERGUNTA: “Quais são as intervenções tópicas usadas para prevenir SMP em pacientes adultos com câncer submetidos à quimioterapia/terapia alvo?”		
P	População/ Participantes	Pacientes adultos com câncer
C	Conceito	Intervenções tópicas para prevenção da síndrome mão-pé
C	Contexto	Pacientes recebendo quimioterapia/terapia alvo em regime de internação ou ambulatorial

Fonte: Elaborado pela própria autora.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos que avaliaram intervenções tópicas para a prevenção da SMP em pacientes adultos com câncer que serão submetidos à quimioterapia/terapia alvo, ou já submetidos até o segundo ciclo de tratamento, em regime de internação ou ambulatorial. Foi considerada prevenção da SMP a ausência de sintomas (grau 0) ou até o aparecimento de sintomas leves (grau 1), como alterações mínimas na pele ou dermatites, como eritema, edema ou hiperqueratose; nenhuma dor. Além disso, foi considerada como intervenção tópica qualquer substância química que entrasse em contato direto com a pele com a intenção de produzir algum efeito local, excluindo outras formas de intervenção, como terapia oral, parenteral, terapia por

calor ou frio, suplementos nutricionais e demais intervenções aplicadas por outras vias de administração.

Foram incluídos os seguintes tipos de estudos: a) quanto ao delineamento – ensaios clínicos controlados randomizados; ensaios clínicos controlados não randomizados; estudos de coorte prospectivos e retrospectivos; estudos de caso-controle; estudos transversais analíticos; séries de casos; revisões (todos os tipos) e *guidelines*; b) quanto ao tipo de publicação - artigos publicados em periódicos, dissertações, teses e monografias. Apenas estudos com abordagem quantitativa foram incluídos. Com relação à população dos estudos, apenas estudos realizados com seres humanos, maiores de 18 anos, foram incluídos. Também foram incluídos somente estudos publicados em alfabeto latino-romano. Não houve restrições quanto 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 à tratamento quimioterápico/terapia alvo (classificação da SMP igual ou maior ao grau 2); 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; estudos qualitativos, relatos de casos, cartas, resumos de congressos, pareceres de especialistas, capítulo de livro, protocolos de pesquisa e estudos pré-clínicos. Também foram excluídos estudos publicados em idiomas que não usam o alfabeto latino-romano.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos considerando a estratégia PCC e estão descritos no quadro 3.

Quadro 3 Critérios de inclusão e exclusão estabelecidos de acordo com a estratégia PCC. Brasília, DF, Brasil, 2023.

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	CRITÉRIO INCLUSÃO	CRITÉRIO EXCLUSÃO
P	População/ Participantes	Paciente adulto com câncer que receberão quimioterapia/terapia alvo	Crianças e adolescentes com câncer recebendo quimioterapia/terapia alvo

Continua...

...Continuação

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	CRITÉRIO INCLUSÃO	CRITÉRIO EXCLUSÃO
C	Conceito	Intervenções tópicas para prevenção* da síndrome mão-pé	Intervenções não-tópicas para prevenção de SMP
C	Contexto	Pacientes recebendo quimioterapia/terapia alvo em regime de internação ou ambulatorial	Pacientes que iniciaram intervenção tópica para prevenção de SMP a partir do terceiro ciclo de quimioterapia/terapia alvo

* Foi considerada prevenção da SMP a ausência de sintomas (grau 0) ou até o aparecimento de sintomas leves (grau 1), como alterações mínimas na pele ou dermatites, como eritema, edema ou hiperqueratose; nenhuma dor. Fonte: Elaborado pela própria autora.

4.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Com base na sigla PCC, a estratégia de busca foi elaborada na base de dados PubMed, utilizando termos MESH e palavras-chave truncadas por operadores booleanos OR e AND, conforme descrito no quadro 4. Posteriormente, a estratégia de busca foi adaptada para as demais bases eletrônicas de dados, assim como a literatura cinzenta. Para literatura cinzenta, apenas os termos mais relevantes foram combinados. Para que a busca fosse a mais ampla possível, não foi utilizado o “C – Conceito”.

Quadro 4 Estratégias de busca elaboradas para as diferentes bases de dados e literatura cinzenta, de acordo com a estratégia PCC. Brasília, DF, Brasil, 2023.

BASE DE DADOS	PCC	#	ESTRATÉGIA DE BUSCA
CINAHL	P	1	Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR "antineoplastic agents" OR "drug therapy"
	C	2	-
	C	3	"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")

Continua...

...Continuação

BASE DE DADOS	PCC	#	ESTRATÉGIA DE BUSCA
<i>COCHRANE</i>	P	1	(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR "antineoplastic agents" OR "drug therapy"):ti,ab,kw
	C	2	-
	C	3	("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
<i>EMBASE</i>	P	1	'hand foot syndrome'/exp
	C	2	-
	C	3	'malignant neoplasm'/mj OR 'cancer therapy'/mj OR 'antineoplastic agent'/mj OR 'cancer chemotherapy'/mj OR 'cancer combination chemotherapy'/mj) AND [embase]/lim
<i>LILACS</i>	P	1	(Neoplasias OR Neoplasms OR Neoplasias OR Tumor OR "Tumor Maligno" OR Tumores OR "Tumores Malignos" OR antineoplásicos OR "antineoplastic agents" OR antineoplásicos OR "Agente Antineoplásico" OR "Agente Antitumoral" OR "Agentes Antineoplásicos" OR "Agentes Antitumorais")
	C	2	-
	C	3	("Síndrome Mão-Pé" OR "Hand-Foot Syndrome" OR "Síndrome Mano-Pie")
<i>LIVIVO</i>	P	1	Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR "antineoplastic agents" OR "drug therapy"
	C	2	-
	C	3	("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")

Continua...

...Continuação

BASE DE DADOS	PCC	#	ESTRATÉGIA DE BUSCA
<i>PUBMED</i>	P	1	("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])
	C	2	-
	C	3	"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]
<i>SCOPUS</i>	P	1	TITLE-ABS (neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR "antineoplastic agents" OR "drug therapy")
	C	2	-
	C	3	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")
<i>WEB OF SCIENCE</i>	P	1	(TS=(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR "antineoplastic agents" OR "drug therapy"))
	C	2	-
	C	3	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")
<i>GOOGLE SCHOLAR</i>	P	1	(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR "antineoplastic agents" OR "drug therapy")
	C	2	-
	C	3	("Hand-foot Syndrome" OR "hand foot syndrome" OR "chemotherapy induced palmoplantar erythrodysesthesia")

Continua...

...Continuação

BASE DE DADOS	PCC	#	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PRO-QUEST*	P	1	(Neoplasms OR neoplasm OR tumor OR tumors OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR "antineoplastic agents" OR "drug therapy")
	C	2	-
	C	3	("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") * Aplicado filtro: <i>Dissertations and theses</i>

Fonte: Elaborado pela própria autora.

4.5 FONTES DE INFORMAÇÕES

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* (Índice de Citação de Ciências e Ciências Sociais). Além disso, a literatura cinzenta foi acessada através das seguintes bases: *Google Scholar* e Pro-Quest. Buscas adicionais foram realizadas na lista de referências dos estudos incluídos. A estratégia de busca, bem como os resultados, pode ser encontrada na tabela 1. A busca inicial aconteceu em 13 de janeiro de 2022 e última atualização foi em 05 de fevereiro de 2023.

Tabela 1 Estratégias de busca aplicada à cada base de dados e resultados encontrados. Brasília, DF, Brasil, 2023.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS 13/01/2022	RESULTADOS 03/07/2022	RESULTADOS 05/02/2023
<i>CINAHL</i>	(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")	667	14	48
<i>COCHRANE CENTRAL</i>	(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	1447	45	64
<i>EMBASE</i>	('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	2625	66	209

Continua...

...Continuação

<i>LILACS</i>	(Neoplasias OR Neoplasms OR Neoplasias OR Tumor OR “Tumor Maligno” OR Tumores OR “Tumores Malignos” OR antineoplásicos OR “antineoplastic agents” 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”)	5	0	0
<i>LIVIVO</i>	(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")	220	0	0
<i>PUBMED</i>	("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])	2093	67	148

Continua...

...Continuação

<i>SCOPUS</i>	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")	1705	60	125
<i>WEB OF SCIENCE</i>	(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")	1628	50	119
LITERATURA CINZENTA	ESTRATÉGIA DE BUSCA			
<i>GOOGLE SCHOLAR</i>	(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")	100	111	100

Continua...

...Continuação

<i>PRO-QUEST</i>	(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")	291	0	0
TOTAL		10781	413	813

*Filtros aplicados: Dissertações e Teses.

Fonte: Elaborado pela própria autora.

4.5.1 CINAHL

Base que fornece um índice da literatura relacionada à enfermagem e saúde, incluindo revistas de enfermagem e publicações da National League for Nursing e da *American Nurses Association*. A literatura abrange uma ampla gama de tópicos, incluindo enfermagem, biomedicina, bibliotecas de ciências da saúde, medicina alternativa/complementar, entre outras. Seu conteúdo inclui mais de 3800 periódicos indexados e resumidos. Além disso, o banco de dados CINAHL fornece acesso a livros de saúde, artigos de enfermagem, anais de conferências selecionadas, padrões de prática, audiovisuais e capítulos de livros. Inclui revistas de texto completo, casos, inovações clínicas, caminhos críticos, ferramentas de pesquisa e ensaios clínicos (CINAHL, 2023).

4.5.2 COCHRANE CENTRAL

O *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) é uma fonte altamente centralizada para relatar ensaios controlados randomizados e quase randomizados. A maioria dos registros CENTRAL vem de bancos de dados bibliográficos (principalmente PubMed e Embase), mas os registros também vêm de outras fontes publicadas e não publicadas, incluindo CINAHL, ClinicalTrials.gov e a Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS. Além dos detalhes bibliográficos (autor, fonte, ano, etc.), os registros CENTRAL geralmente incluem resumos (resumos de artigos). Eles não contêm o texto completo do artigo. Os registros são incluídos independentemente do idioma ou da data de publicação (COCHRANE, 2023).

4.5.3 EMBASE

O Embase é um banco de dados de literatura médica exclusivo cuja abrangência vai além do conteúdo. Com o índice de conteúdo de texto completo do Emtree e termos de pesquisa dedicados, pode-se encontrar todos os resultados relevantes e atuais. Isso inclui informações que podem não ser encontradas em outros bancos de dados. Com cobertura de estudos à partir de 1947, e 41 milhões de registros, além de 2900 periódicos exclusivos e 8100 periódicos publicados atualmente, incluindo títulos MEDLINE. Possui 86000 termos preferidos e 95 países representados na seleção de periódicos (EMBASE® ELSEVIER, 2023).

4.5.4 LILACS

Criado em 1985, é atualmente o principal índice e repositório de realizações científicas e tecnológicas no campo da saúde nos países da América Latina e Caribe. Este é o resultado de um esforço colaborativo de 37 países da América Latina e do Caribe e complementa o índice internacional. Seu principal objetivo é o controle bibliográfico e a divulgação da literatura técnico-científica na área da saúde na América Latina e no Caribe, que não estão disponíveis em bases de dados internacionais. São descritos e indexados: artigos, livros, capítulos de livros, anais de congressos ou reuniões, relatórios técnico-científicos, artigos de periódicos, entre outros, relevantes para a área da saúde (LILACS, 2023).

4.5.5 LIVIVO

É uma base de busca interdisciplinar de literatura e informação na área das ciências da vida, operado pelo ZB MED - Centro de Informação em Ciências da Vida. Ele aproveita informações científicas relevantes nas áreas de medicina, saúde, nutrição, ciências ambientais e agrícolas para criar uma melhor experiência de pesquisa, combinando portais de pesquisa anteriores do MEDPILOT e do GREENPILOT. Mais de 58 milhões de referências à literatura de ciências da vida (LIVIVO, 2023).

4.5.6 PUBMED

PubMed é um recurso de acesso aberto desenvolvido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), membro dos Estados Unidos. A *National Library of Medicine* (NLM), localizada no *National Institutes of Health* (NIH), fornece acesso a uma ampla gama de literatura científica. Contém mais de 33 milhões de citações de literatura biomédica do MEDLINE, periódicos de ciências da vida e livros online. As citações podem incluir links para conteúdo de texto completo do PubMed Central e do site do editor. As citações do PubMed também incluem áreas como biomedicina e saúde, química, ciências comportamentais e bioengenharia (PUBMED, 2023).

4.5.7 SCOPUS

Scopus é o maior banco de dados de resumos e citações de literatura revisada por pares: revistas científicas, livros, anais de conferências e publicações da indústria. Conta com um acervo que ultrapassa 21.000 periódicos. As soluções Scopus fornecem uma visão abrangente da pesquisa mundial em ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais, artes e humanidades, fornecendo ferramentas inteligentes para monitorar, analisar e visualizar pesquisas. (SCOPUS, 2023)

4.5.8 WEB OF SCIENCE

A plataforma conecta a coleção principal da *Web of Science* com índices de citações regionais, dados de patentes, índices de assuntos especializados e índices de conjuntos de dados de pesquisa, totalizando mais de 33.000 periódicos. A coleção *Main Web of Science* pode ser acessada por meio do Portal de Periódicos CAPES/MEC, que oferece acesso a referências e resumos em todas as áreas do conhecimento com assinatura da *Thomson Reuters Scientific* (WEB OF SCIENCE, 2023).

4.5.9 GOOGLE SCHOLAR

O Google Acadêmico permite pesquisas abrangentes de literatura acadêmica. A plataforma apresenta uma interface de acesso aberto e fácil de usar que está disponível em publicações de seus artigos resultantes, teses, dissertações, livros, resumos, editoras acadêmicas, organizações profissionais, bibliotecas de pré-publicação e muito mais. Os resultados também ajudam a identificar os estudos mais relevantes em ambientes acadêmicos (GOOGLE SCHOLAR, 2023).

4.5.10 PRO-QUEST – Base de dados de dissertações e teses

A base de dados de Dissertações e Teses da ProQuest foi criada em 1938 e consiste em 5 bases de dados (*ProQuest Health and Medical Complete, ProQuest Nursing & Allied Health Source, ProQuest Health Management, ProQuest Psychology Journals e ProQuest Family*

Health) que compõem a *ProQuest Hospital Collection*. Possui uma grande coleção de revistas de saúde, artigos e recursos baseados em evidências (PRO-QUEST, 2023).

4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após identificação das referências nas bases eletrônicas de dados, estas foram exportadas para o EndNote Web para remoção de duplicadas. Trata-se da versão online do gerenciador ENDNOTE™ basic (©2022 THOMSON REUTERS) (ENDNOTE, 2023). Em seguida, as referências foram enviadas para o Rayyan, uma aplicação web gratuita, que permite que dois ou mais usuários gerenciem, de forma independente, as referências identificadas e compararem os resultados ao final (RAYYAN, 2023). No Rayyan, foi realizada a seleção dos estudos na fase 1, onde dois revisores (F.C.G.P.R e A.G.M) analisaram, de forma independente, os títulos e resumos de todas as referências identificadas nas bases eletrônicas de dados. Nesta fase foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e foram excluídos os estudos que não atendiam aos critérios de inclusão. Na fase 2, os estudos foram lidos na íntegra por dois revisores (F.C.G.P.R e A.G.M), que novamente aplicaram os critérios de inclusão e exclusão aos estudos.

Tanto na fase 1 quanto na fase 2, os conflitos foram, inicialmente, discutidos entre os dois revisores (F.C.G.P.R e A.G.M). Quando não chegavam a um consenso, o terceiro revisor (C.I.V) era acionado para avaliar as discordâncias e tomar a decisão final.

4.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos, dois instrumentos de coleta de dados foram desenvolvidos pelos autores e podem ser consultados no APÊNDICE A. Um deles 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, delineamento, objetivo), características da população/contexto (amostra, tipo de câncer, quimioterapia/terapia alvo, escala utilizada), características da intervenção/conceito (intervenção e resultados principais). O outro instrumento foi desenvolvido 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, delineamento e objetivo), características da intervenção/conceito (intervenção e resultados principais).

Dois revisores (F.C.G.P.R. e C.I.V) realizaram um teste piloto para avaliar se os instrumentos de coleta de dados propostos permitiam coletar todos os dados necessários para a análise qualitativa. As informações dos documentos selecionados para análise foram extraídas por dois revisores, de maneira independente, com o uso de planilhas do *Microsoft Excel*[®].

4.8 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Consoante às orientações sobre realização de revisões de escopo do JBI (TRICCO et al, 2018; AROMATARIS et al, 2020), o risco de viés, bem como a qualidade dos estudos não foram avaliados, uma vez que o objetivo de uma revisão de escopo é determinar que tipo de evidência (quantitativa e/ou qualitativa) está disponível sobre um tópico (PETERS et al, 2015).

4.9 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os dados foram analisados de forma quantitativa e descritiva por meio da análise dos dados extraídos durante a leitura na íntegra dos estudos incluídos. As intervenções foram mapeadas de acordo com o ano de publicação dos estudos, país de origem, delineamento, tipos de 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 e estas foram agrupadas em seis categorias de análise, a saber: creme à base de ureia, cremes hidratantes, anti-inflamatórios/antioxidantes, cremes à base de ácidos, fitoterapia e demais intervenções. Cabe destacar que as intervenções tópicas mapeadas foram descritas de acordo com seu princípio ativo e concentração, quando apresentada.

Os dados coletados foram agrupados para refletir os temas principais ou recorrentes relacionados ao objetivo da revisão. Para síntese dos resultados foram observadas as orientações contidas no Manual de Síntese de Evidências do JBI (PETERS et al, 2020).

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão de escopo, a pesquisa não necessitou de apreciação por um Comitê de Ética em Pesquisa para que seja realizada. Por este motivo, não foi submetida para apreciação, respeitando a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

5 RESULTADOS

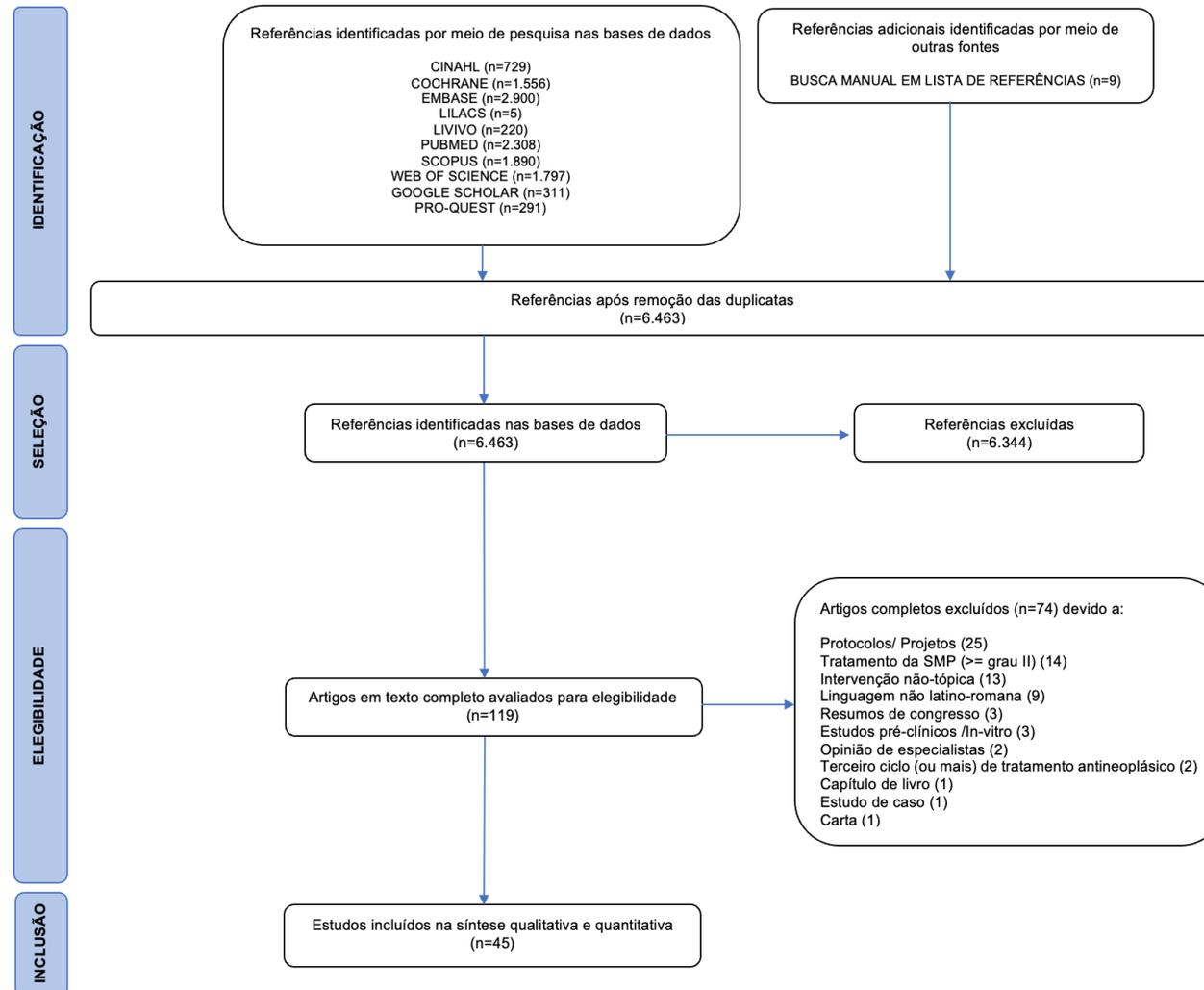
5.1 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS

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 seguintes motivos: protocolos de pesquisa (n=25), tratamento da SMP (n=14), intervenção não-tópica (n=13), estudos publicados em línguas não latino-romanos (n=9), resumos (n=3), estudos pré-clínicos (n=3), opinião de especialista (2), maior ou igual terceiro ciclo de quimioterapia/terapia alvo (2), capítulo de livro (1), estudo de caso (1) e carta (1). A amostra final foi composta por 45 estudos. A figura 5 apresenta a seleção das evidências através de um fluxograma. A lista de referência dos artigos excluídos está descrita no APÊNDICE B.

5.2 CARACTERÍSTICAS DAS FONTES DE EVIDÊNCIA

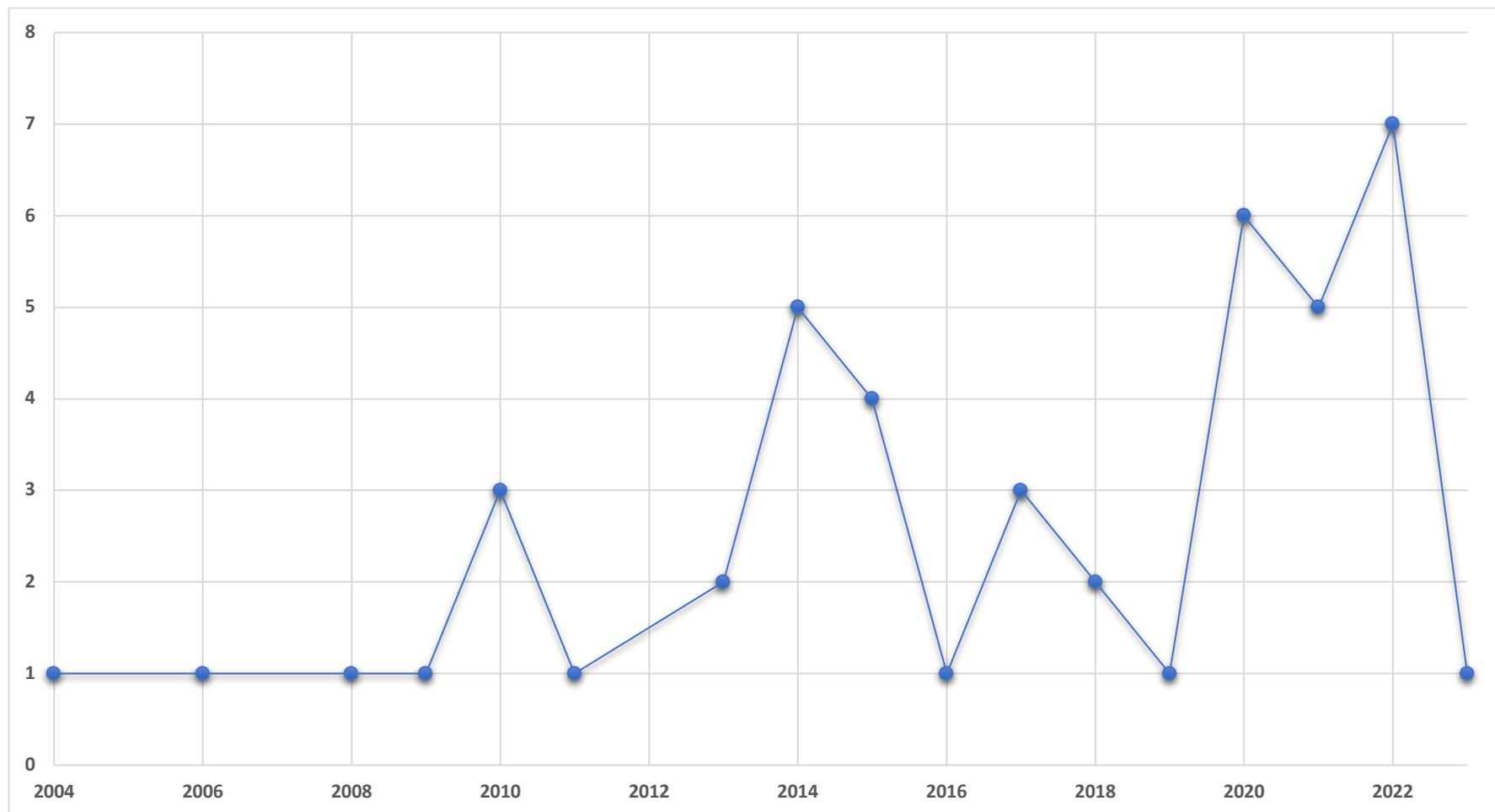
O período de publicação dos estudos variou entre os anos de 2004 a 2023, sendo que a maioria das publicações se concentrou nos anos de 2022 (n=7) (ELYASI et al, 2022; PANDY et al, 2022; RODRÍGUEZ-GARZOTTO et al, 2022; YAMAMOTO et al, 2022; SHAYEGANMEHR, 2022; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022) e 2020 (n=6) (LACOUTURE et al, 2020; KWAKMAN et al, 2020; WILLIAMS et al, 2020; DING et al, 2020; KAYIKCI et al, 2020; LEE et al, 2020). A distribuição de publicações por ano está representada pelo gráfico 1.

Figura 5 Fluxograma do processo de busca e seleção da literatura. Brasília-DF, Brasil, 2023. (Adaptado do PRISMA, 2020)



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Gráfico 1 Distribuição dos estudos de acordo com o ano de publicação. Brasília-DF, Brasil, 2023.

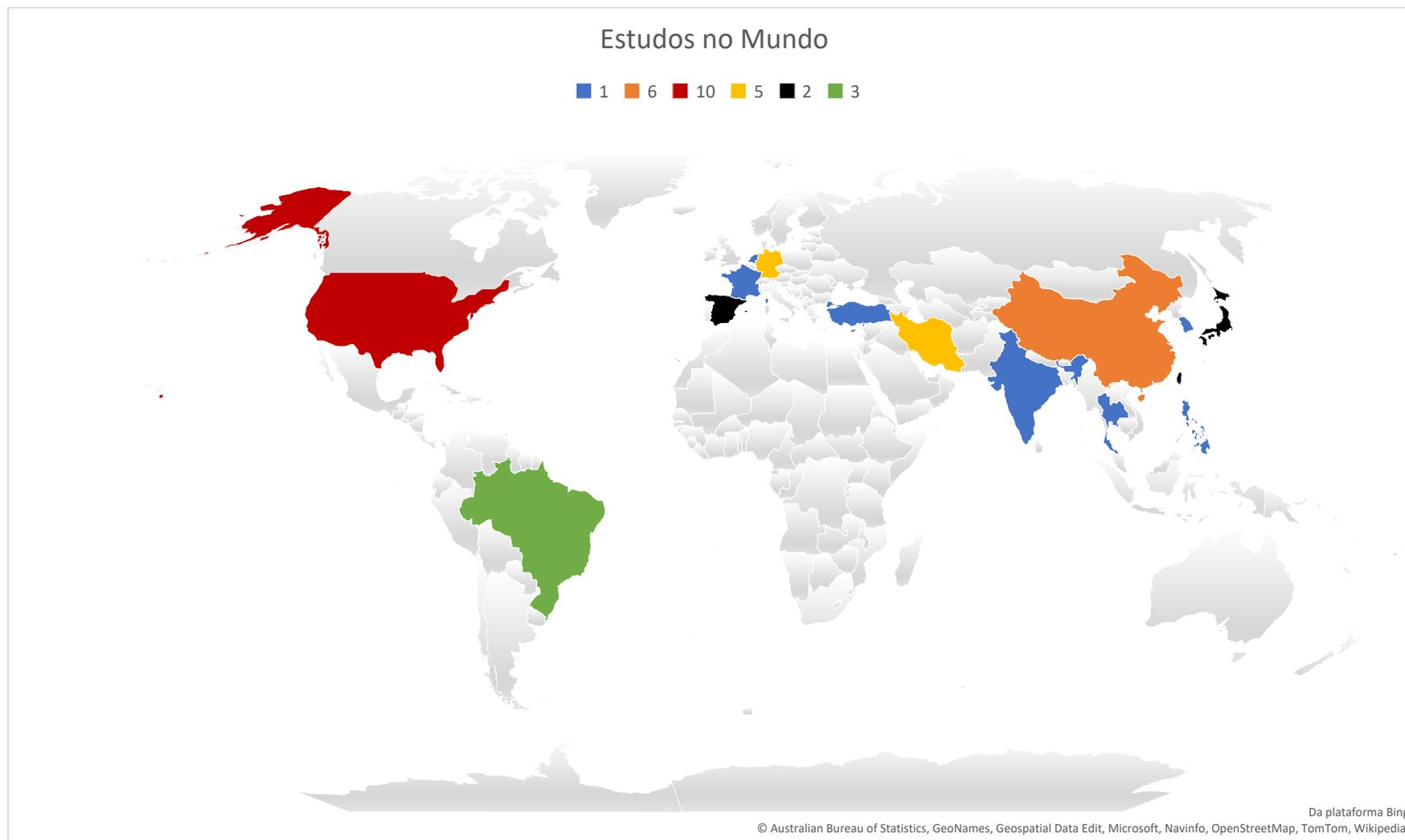


Fonte: Elaborado pela própria autora.

A maioria dos estudos foi desenvolvida nos Estados Unidos (n=10) (CLARK et al, 2004; GRESSETT et al, 2006; LACOUTURE et al, 2008; ANDERSON et al, 2009; WOLF et al, 2010; WOOD et al, 2010; MILLER et al, 2014; MCLELLAN et al, 2015; DING et al, 2020; JATOI et al, 2021), na China (n=6) (ZHAO et al, 2014; REN et al, 2015; DENG et al, 2018; HUANG et al, 2018; LU et al, 2021; KAO et al, 2022) e na Alemanha (n=5) (DEGEN et al, 2010; BURBACH et al, 2013; LADEMANN et al, 2013; HOFHEINZ et al, 2015; JUNG et al, 2017) e Irã (n=5) (ELYASI et al, 2017; MOHAJERANI et al, 2021; ELYASI et al, 2022; SHAYEGANMEHR, 2022; GHODOUSI et al, 2023). A distribuição dos estudos por países está representada no gráfico 2. Os *guidelines* não foram incluídos no mapa abaixo, uma vez que os autores são de diversos países.

Em relação ao delineamento, a maioria dos estudos eram ensaios clínicos randomizados (n=20) (WOLF et al, 2010; LADEMANN et al, 2013; SHINOHARA et al, 2014; ZHAO et al, 2014; HOFHEINZ et al, 2015; REN et al, 2015; ELYASI et al, 2017; JUNG et al, 2017; LIN et al, 2017; SHAYEGANMEHR, 2022; KAYIKCI et al, 2020; LEE et al, 2020; CHARALAMBOUS et al, 2021; JATOI et al, 2021; LIEN et al, 2021; LU et al, 2021; MOHAJERANI et al, 2021; ELYASI et al, 2022; RODRÍGUEZ-GARZOTTO et al, 2022; YAMAMOTO et al, 2022), seguido por revisões narrativas (n=13) (CLARK et al, 2004; GRESSETT et al, 2006; LACOUTURE et al, 2008; DEGEN et al, 2010; WOOD et al, 2010; GOMEZ et al, 2011; BURBACH et al, 2013; PEUVREL et al, 2014; MILLER et al, 2014; MCLELLAN et al, 2015; SANCHES et al, 2015; CHANPRAPAPH et al, 2016; KWAKMAN et al, 2020), revisões sistemáticas (n=8) (MACEDO et al, 2014; DENG et al, 2018; HUANG et al, 2018; PEREIRA et al, 2019; DING et al, 2020; PANDY et al, 2022; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022), revisões integrativas (n=2) (GHODOUSI et al, 2023; ANDERSON et al, 2009) e *guidelines* (n=2) (LACOUTURE et al, 2020; WILLIAMS et al, 2020). Os estudos incluídos, bem como título, delineamento metodológico e objetivo estão descritos na tabela 2.

Gráfico 2 Distribuição dos estudos de acordo com o país de origem. Brasília-DF, Brasil, 2023.



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 2 Distribuição dos estudos de acordo com o país de origem. Brasília-DF, Brasil, 2023.

GRUPO I: Revisões sistemáticas e Ensaios clínicos randomizados e não-randomizados			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Yamamoto et al 2022 Japão	Segurança e Eficácia do Ascorbato de Bis-Gliceril como profilaxia para reação cutânea mão-pé: braço único, estudo aberto de Fase I/II (Estudo DGA)	ECR	Avaliar a segurança e eficácia de ascorbato de bis-gliceril (Amitose DGA) contendo creme (creme DGA) como profilaxia para reação cutânea mão-pé (SMP)
Shayeganmehr et al 2022 Irã	Estudos farmacêuticos e clínicos do hidrogel tópico de celecoxibe para tratamento da Síndrome Mão-Pé induzida por quimioterapia	ECR	Formular e otimizar um hidrogel tópico de celecoxib (1%) e então investigar sua eficácia na gestão de SMP induzida por quimioterapia em pacientes com câncer
Kao et al 2022 China	Estratégia de prevenção farmacológica da síndrome mão-pé induzida por capecitabina: uma metanálise em rede de ensaios clínicos	RS	Comparar a eficácia de diferentes estratégias de prevenção de SMP em pacientes tratados com capecitabina
Ramasubbu et al 2022 India	Síndrome Mão-Pé induzida por quimioterapia: eficácia e segurança comparativas de medicamentos profiláticos – revisão sistemática e metanálise em rede bayesiana	RS	Examinar a eficácia comparativa à segurança das intervenções para prevenção de SMP induzida por quimioterapia sistêmica em pacientes com câncer

Continua...

GRUPO I: Revisões sistemáticas e Ensaio clínico randomizados e não-randomizados			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Elyasi et al 2022 Irã	Eficácia da pomada tópica de henna e curcumina (Alpha®) para prevenção da síndrome mão-pé induzida por capecitabina: um estudo randomizado, clínico triplo-cego, controlado por placebo	ECR	Avaliar os efeitos da pomada Alpha® na síndrome mão-pé induzida pela capecitabina
Pandy et al 2022 Filipinas	Estratégias profiláticas para síndrome mão-pé/reação cutânea associada ao tratamento sistêmico do câncer: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados	RS	Comparar a eficácia de agentes profiláticos (creme de ureia, piridoxina, celecoxib) versus nenhuma profilaxia na prevenção de SMP de todos os graus entre pacientes com câncer que recebem tratamento sistêmico do câncer
Rodríguez-Garzotto et al 2022 Espanha	A heparina tópica como um eficaz e seguro tratamento para pacientes com Síndrome mão-pé induzida por capecitabina: resultados de um estudo de fase IIA apoiado por perfil proteômico de biópsias de pele	ECR	Avaliar a segurança e eficácia de um tratamento tópico de 3 semanas com heparina nas manifestações clínicas de SMP induzida por capecitabina
Charalambous et al 2021 Chipre	Um estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo sobre os efeitos da aplicação tópica de piridoxina na EPP induzida por capecitabina ou DLP	ECR	Determinar o efeito da vitamina B6 no manejo da EPP e, conseqüentemente, o efeito da vitamina B6 na Qualidade de Vida dos pacientes e avaliar a segurança do uso da vitamina B6 em pacientes com câncer

Continua...

...Continuação

GRUPO I: Revisões sistemáticas e Ensaios clínicos randomizados e não-randomizados			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Jatoi et al 2021 EUA	Clobetasol tópico preventivo versus reativo para reações mão-pé induzidas por regorafenibe: uma análise pré-planejada do estudo ReDOS	ECR	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
Lien et al 2021 Taiwan	Validação da eficácia profilática de cremes à base de ureia na reação cutânea mão-pé induzida por sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado: um estudo experimental randomizado	ECR	Validar a eficácia profilática de cremes à base de ureia na reação cutânea mão-pé induzida por sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado
Lu et al 2021 China	A eficácia do creme hidratante <i>EVOSKIN® Palm and sole</i> (EVOSKINPSMC) no tratamento da síndrome mão-pé associada à capecitabina: um ensaio clínico randomizado duplo-cego	ECR	Avaliar a eficácia e segurança do EVOSKINPSMC na prevenção da SMP associada à capecitabina
Mohajerani et al 2021 Irã	Eficácia do hidrogel tópico <i>Lawsonia inermis</i> L. (Henna) na síndrome mão-pé induzida por fluorouracil: um ensaio clínico piloto randomizado duplo-cego controlado por placebo	ECR	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

Continua...

...Continuação

GRUPO I: Revisões sistemáticas e Ensaios clínicos randomizados e não-randomizados			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Ding et al 2020 EUA	Toxicidades cutâneas associadas à terapia direcionada e à quimioterapia: revisão sistemática e meta-análise	RS	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)
Kayikci et al 2020 Turquia	Aplicação de henna na prevenção da síndrome mão-pé induzida por capecitabina em pacientes com câncer de mama e colorretal	ECR	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
Lee et al 2020 Coreia do Sul	Efeito do creme de ureia na reação cutânea de mão-pé associada ao sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular: um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego controlado	ECR	Verificar o efeito do creme de ureia na prevenção e melhora da SMP associada ao sorafenibe
Pereira et al 2019 Brasil	Identificação, Prevenção e Tratamento da Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Revisão Sistemática	RS	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.

Continua...

...Continuação

GRUPO I: Revisões sistemáticas e Ensaio clínico randomizados e não-randomizados			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Deng et al 2018 China	Fitoterapia para síndrome mão-pé induzida por fluoropirimidinas: uma revisão sistemática e metanálise	RS	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
Huang et al 2018 China	Evidências clínicas de estratégias de prevenção para síndrome mão-pé induzida por capecitabina	RS	Avaliar a SMP induzida pela capecitabina
Elyasi et al 2017 Irã	Administração tópica de silimarina para prevenção da síndrome mão-pé induzida por capecitabina: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	ECR	Avaliar os efeitos da administração tópica de silimarina na SMP induzida pela capecitabina
Jung et al 2017 Alemanha	Prevenção da eritrodisestesia palmoplantar em pacientes tratados com doxorubicina lipossomal peguilada (Caelyx®)	ECR	Analisar a eficácia da prevenção da eritrodisestesia palmoplantar por aplicação de pomada contendo antioxidante em pacientes com câncer
Lin et al 2017 Taiwan	HATT: um estudo de fase IV, de braço único, aberto de sorafenibe em pacientes taiwaneses com carcinoma hepatocelular avançado	ECR	Avaliar a incidência de SMP e grau/gravidade e tempo para SMP em pacientes randomizados para pomada de corticosteroide e não corticosteroide

Continua...

...Continuação

GRUPO I: Revisões sistemáticas e Ensaios clínicos randomizados e não-randomizados			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Hofheinz et al 2015 Alemanha	Mapisal Versus Creme de Ureia como Profilaxia da SMP Associada à Capecitabina: Um Ensaio Randomizado de Fase III do Grupo de Trabalho de Qualidade de Vida da AIO	ECR	Comparar o uso profilático de Mapisal com creme de ureia em pacientes recebendo tratamento com capecitabina
Ren et al 2015 China	Ensaio controlado e randomizado do efeito profilático do creme à base de ureia em reações cutâneas mão-pé associadas ao sorafenibe em pacientes com CHC avançado	ECR	Avaliar os efeitos profiláticos de um creme à base de ureia na incidência de SMP associada ao sorafenibe em pacientes com CHC avançado
Macedo et al 2014 Brasil	Estratégias de prevenção para a síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos prospectivos randomizados	RS	Avaliar a eficácia clínica das estratégias de prevenção da SMP disponíveis na literatura
Shinohara et al 2014 Japão	Um estudo multicêntrico randomizado de fase II sobre a eficácia de um curativo hidrocoloide contendo ceramida com superfície externa de baixo atrito para reação palmar-plantar causada pelo sorafenibe em pacientes com câncer de células renais	ECR	Investigar a utilidade de um curativo hidrocoloide contendo ceramida com superfície externa de baixo atrito para SMP que se desenvolveu nas solas dos pés em pacientes que receberam sorafenibe

Continua...

...Continuação

GRUPO I: Revisões sistemáticas e Ensaios clínicos randomizados e não-randomizados			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Zhao et al 2014 China	Efeito da decocção de Taohongsiwu modificada em pacientes com síndrome mão-pé induzida por quimioterapia.	ECR	Observar o efeito da Medicina Tradicional Chinesa, decocção 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
Lademann et al 2013 Alemanha	Estratégia de prevenção eficiente contra o desenvolvimento de eritrodisestesia palmar plantar durante a quimioterapia	ECR	Prevenir a formação de eritrodisestesia palmar plantar pela aplicação tópica de uma pomada contendo antioxidantes com alto fator de proteção
Wolf et al 2010 EUA	Ensaio controlado por placebo para determinar a eficácia de um agente queratolítico tópico à base de ureia/ácido láctico para prevenção da Síndrome Mão-Pé Induzida por Capecitabina: Estudo do Grupo de Tratamento do Câncer do Centro-Norte N05C5	ECR	Avaliar a potencial eficácia e toxicidade de um creme à base de ureia/ácido láctico como meio de prevenir a SMP
GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e <i>guidelines</i>			
Autor, Ano, País	Autor, Ano, País	Autor, Ano, País	Autor, Ano, País

Continua...

...Continuação

GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e <i>guidelines</i>			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Ghoudousi et al 2023 Irã	Silimarina como medida preventiva ou terapêutica para reações adversas induzidas por quimioterapia e radioterapia: uma revisão abrangente de dados pré-clínicos e clínicos	RI	Descrever a silimarina como um medicamento útil para diminuir os efeitos colaterais da radioterapia e quimioterapia em vários órgãos
Lacouture et al 2020 ESMO (Suíça)	Prevenção e Gestão de Toxicidades Dermatológicas Relacionadas a Agentes Anticancerígenos: Diretrizes de Prática Clínica da ESMO	GUIDELINE	Recomendar sobre prevenção e manejo de toxicidades dermatológicas relacionadas a agentes anticancerígenos
Kwakman et al 2020 Holanda	Tratamento da síndrome mão-pé induzida por quimioterapia citotóxica	RN	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
Williams et al 2020 ONS (EUA)	ONS Guidelines™ para Toxicidade da Pele Relacionada ao Tratamento do Câncer	GUIDELINE	Apoiar pacientes e médicos nas decisões sobre o gerenciamento de toxicidades cutâneas relacionadas ao tratamento do câncer

Continua...

...Continuação

GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e <i>guidelines</i>			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Chanprapaph et al 2016 Tailândia	Reação cutânea mão-pé induzida por MKI: Uma Revisão da Apresentação Clínica, Patogênese e Gestão	RN	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
McLellan et al 2015 EUA	Reação cutânea mão-pé associada ao regorafenibe: conselhos práticos sobre diagnóstico, prevenção e tratamento	RN	Reunir as principais características fisiopatológicas da SMP e identificar e recomendar abordagens apropriadas
Sanches et al 2015 Brasil	Síndrome mão-pé em pacientes com câncer: conceitos, avaliação e manejo dos sintomas	RN	Apresentar uma atualização sobre a SMP
Miller et al 2014 EUA	Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia e alterações nas unhas: uma revisão da apresentação clínica, etiologia, patogênese e manejo	RN	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
Peuvrel et al 2014 França	Toxicidade dermatológica associada à terapia alvo em câncer: gerenciamento ideal	RN	Detalhar os sintomas e o manejo terapêutico sistêmico e tópico para cada toxicidade cutânea associada

Continua...

...Continuação

GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e <i>guidelines</i>			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Burbach et al 2013 Alemanha	Síndrome mão-pé em recomendações de terapia de TKI para a prática	RN	Fornecer informações práticas e recomendações para o manejo da SMP induzida por TKI
Gomez et al 2011 Espanha	Apresentação clínica e manejo da reação cutânea mão-pé associada ao sorafenibe em combinação com quimioterapia citotóxica: experiência em câncer de mama	RN	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
Degen et al 2010 Alemanha	Síndrome mão-pé associada à terapia medicamentosa de tumores – classificação e manejo	RN	Revisar o conhecimento atual sobre a aparência clínica, patogênese, prevenção e terapia de SMP
Wood et al 2010 EUA	Considerações práticas no manejo da reação cutânea mão-pé causada por inibidores da multiquinase	RN	Considerar a prática no manejo da reação cutânea mão-pé causada por inibidores de multiquinase
Anderson et al 2009 EUA	Busca de abordagens baseadas em evidências para a prevenção e Palição da reação cutânea mão-pé causada por MKI	RI	Determinar a extensão do tratamento baseado em evidências para SMP associado a MKI disponível na literatura

Continua...

...Continuação

GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e guidelines			
Autor, Ano, País	Título	Delineamento	Objetivo
Lacouture et al 2008 EUA	Estratégias em evolução para o manejo da reação cutânea mão-pé associado aos MKI Sorafenibe e Sunitinibe	RN	Discutir os mecanismos por trás do SMP associado ao MKI, bem como as práticas de gestão existentes
Gressett et al 2006 EUA	Tratamento da síndrome mão-pé induzida pela capecitabina	RN	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
Clark et al 2004 EUA	Síndrome de Eritrodisestesia Palmar-Plantar Induzida por Quimioterapia: Etiologia e Terapias Emergentes	RN	Descrever a etiologia e as terapias emergentes da síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar induzida por quimioterapia

ECR = Ensaio Clínico Randomizado; RS = Revisão Sistemática; SMP = Síndrome Mão-Pé; EPP = Eritrodisestesia Palmo-Plantar; EVOSKINPSMC = *EVOSKIN® Palm and sole*; CHC = carcinoma hepatocelular; ESMO = *European Society for Medical Oncology*; RN = Revisão Narrativa; ONS = *Oncology Nursing Society*; MKI = inibidor de multiquinase; TKI = inibidor de tirosina quinase; RI = Revisão Integrativa

As escalas utilizadas pelos ECR e RS para classificação da SMP foram a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versões 3.0 (n=3) (WOLF et al, 2010; MACEDO et al, 2014; REN et al, 2015), 4.0 (n=6) (SHINOHARA et al, 2014; JUNG et al, 2017; JATOI et al, 2021; LIEN et al, 2021; RODRÍGUEZ-GARZOTTO et al, 2022; YAMAMOTO et al, 2022), 4.03 (n=3) (LADEMANN et al, 2013; KAYIKCI et al, 2020; MOHAJERANI et al, 2021), 5.0 (n=2) (PEREIRA et al, 2019; PANDY et al, 2022), escala de classificação da Síndrome Mão-Pé da Organização Mundial da Saúde (WHO HFS) (n=6) (ELYASI et al, 2017; DENG et al, 2018; LU et al, 2021; ELYASI et al, 2022; SHAYEGANMEHR, 2022; KAO et al, 2022) e escala do Grupo de Ensaio Clínicos do Instituto Nacional do Câncer do Canadá (n =1) (CTG-NCIC) (DENG et al, 2018). Alguns estudos que utilizaram a CTC-AE não citaram a versão utilizada (n=3) (HOFHEINZ et al, 2015; LEE et al, 2020; RAMASUBBU et al, 2022). Já outros estudos não mencionaram o nome da escala utilizada para mensuração da SMP (n=5) (HOFHEINZ et al, 2015; LIN et al, 2017; HUANG et al, 2018; LEE et al, 2020; RAMASUBBU et al, 2022). Apenas quatro estudos especificaram em sua metodologia o Grau ≤ 2 da SMP como critério de inclusão (SHINOHARA et al, 2014; KAYIKCI et al, 2020; LIEN et al, 2021; YAMAMOTO et al, 2022).

Os ECR e RS também apresentaram as quimioterapias envolvidas no desenvolvimento da SMP, assim como os tipos de cânceres em tratamento. Dentro dos tratamentos antineoplásicos, a Capecitabina foi citada 27 vezes, seguida pelo Sorafenibe, que foi citado 10 vezes e pela Doxorubicina Lipossomal Peguilada (DLP), citada sete vezes. Todas as quimioterapias citadas podem ser identificadas na figura 6. Já os cânceres mais citados foram cólon e 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 na tabela 3.

Figura 6 Nuvem de palavras representando os antineoplásicos citados pelos estudos incluídos. Brasília-DF, Brasil, 2023.



Fonte: Elaborado pela própria autora em <https://wordart.com/>.

Tabela 3 Distribuição dos tipos de câncer e protocolos de quimioterapia mapeados nos estudos do Grupo I. Brasília-DF, Brasil, 2023.

Autor	Tipo de Câncer	Protocolo de Quimioterapia
Yamamoto et al, 2022	Rim	Sunitinibe
Shayeganmehr, 2022	Geral	Fluoruracil Capecitabina Docetaxel Paclitaxel
Kao et al, 2022	Geral	Capecitabina
Ramasubbu et al, 2022	Geral	Sorafenibe Capecitabina
Elyasi et al, 2022	Estômago Cólon e Reto Pâncreas Mama	Capecitabina + oxaliplatina Capecitabina Capecitabina + lapatinibe
Pandy et al, 2022	Cólon e Reto Fígado Gastrointestinal Ovário Mama Endométrio	Capecitabina Sorafenibe DLP
Rodríguez-Garzotto et al, 2022	Mama Cólon e Reto Estômago Cabeça e Pescoço Pâncreas	Capecitabina Capecitabina + Bevacizumabe Capecitabina+ Bevacizumabe+ Ciclofosfamida Capecitabina+ Gemcitabina Capecitabina + Erlotinibe Capecitabina + Trastuzumabe Capecitabina + Oxaliplatina Capecitabina + Oxaliplatina + Epirubicina
Charalambous et al, 2021	SNC Pâncreas Mama Cólon Pulmão	Capecitabina DLP
Jatoi et al, 2021	Cólon e Reto	Regorafenibe
Lien et al, 2021	Fígado	Regorafenibe
Lu et al, 2021	Cólon e Reto	Capecitabina Capecitabina + oxaliplatina
Mohajerani et al, 2021	Mama Estômago Intestino	Capecitabina Fluoruracil

Continua...

...Continuação

Autor	Tipo de Câncer	Protocolo de Quimioterapia
Ding et al, 2020	Fígado Rim	Capecitabina Fluoruracil
Kayikci et al, 2020	Cólon e Reto Mama	Capecitabina
Lee et al, 2020	Fígado	Capecitabina
Pereira et al, 2019	Geral	Paclitaxel Docetaxel Fluoruracil Epirrubicina Ciclofosfamida Filgrastima Capecitabina Ácido zoledrônico Carboplatina Trastuzumabe DLP
Deng et al, 2018	Estômago Cólon e Reto Mama Pulmão Fígado Outros	QT baseada em fluoropirimidinas
Huang et al, 2018	Estômago Mama Cólon e Reto Pulmão Outros	Capecitabina Oxaliplatina
Elyasi et al, 2017	Cólon e Reto Esôfago e Estômago	Capecitabina Oxaliplatina
Jung et al, 2017	Ovário Mama	Capecitabina Oxaliplatina
Lin et al, 2017	Fígado	Sorafenibe
Hofheinz et al, 2015	Cólon e Reto Esôfago e Estômago Mama	Capecitabina
Ren et al, 2015	Fígado	Sorafenibe

Continua...

...Continuação

Autor	Tipo de Câncer	Protocolo de Quimioterapia
Macedo et al, 2014	Mama Cólon Ovário Fígado Outros	DLP Capecitabina Docetaxel Sorafenibe
Shinohara et al, 2014	Rim	Sorafenibe
Zhao et al, 2014	Estômago Pulmão Mama Cólon e Reto	Capecitabina Sorafenibe Gefitinibe
Lademann et al, 2013	Ovário	DLP
Wolf et al, 2010	Mama Cólon Pulmão	Capecitabina

Fonte: Elaborado pela própria autora.

5.2.1 INTERVENÇÕES TÓPICAS

Dentre os estudos incluídos, 42 intervenções tópicas para a prevenção de SMP foram mapeadas, conforme descrito na figura 7. A ureia foi a intervenção mais investigada, com 28 estudos (GRESSETT et al, 2006; LACOUTURE et al, 2008; ANDERSON et al, 2009; DEGEN et al, 2010; WOOD et al, 2010; WOLF et al, 2010; GOMEZ et al, 2011; BURBACH et al, 2013; MACEDO et al, 2014; SHINOHARA et al, 2014; PEUVREL et al, 2014; MILLER et al, 2014; MCLELLAN et al, 2015; SANCHES et al, 2015; HOFHEINZ et al, 2015; REN et al, 2015; CHANPRAPAPH et al, 2016; HUANG et al, 2018; PEREIRA et al, 2019; LACOUTURE et al, 2020; KWAKMAN et al, 2020; WILLIAMS et al, 2020; DING et al, 2020; LEE et al, 2020; LIEN et al, 2021; PANDY et al, 2022; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022), seguida do creme hidratante (n = 11) (GRESSETT et al, 2006; LACOUTURE et al, 2008; ANDERSON et al, 2009; WOOD et al, 2010; GOMEZ et al, 2011; BURBACH et al, 2013; MCLELLAN et al, 2015; SANCHES et al, 2015; HUANG et al, 2018; LU et al, 2021; KAO et al, 2022) e corticosteroide (n = 7) (GRESSETT et al, 2006; DEGEN et al, 2010; PEUVREL et al, 2014; LIN et al, 2017; WILLIAMS et al, 2020; DING et al, 2020; JATOI et al, 2021). Cabe destacar que, por vezes, um mesmo estudo avaliou mais de uma intervenção. As intervenções tópicas descritas pelos estudos estão apresentadas na tabela 4.

Figura 7 Representação das intervenções para prevenção da SMP encontradas nos estudos incluídos. Brasília-DF, Brasil, 2023.

C I T A Ç Õ E S	CONCEITO	POPULAÇÃO e CONTEXTO
	40	UREIA
23	CREME HIDRATANTE	
8	ÁCIDO LÁTICO	
7	CORTICOSTEROIDE	
6	ÁCIDO SALICÍLICO	
6	MAPISAL	
5	SILIMARINA	
4	DMSO	
4	HENNA	
4	NICOTINA	
4	TAOHONGSIWU	
3	ANTITRANSPIRANTE	
3	HIDROCOLOIDE	
3	SABÃO	
3	CELECOXIBE	
2	BUYANG HUANWU	
2	CERAMIDA	
2	HEPARINA	
2	HUANGQI GUIZHI WUWU	
2	URIDINA	
1	ÁCIDO HIALURÔNICO	
1	ALANTOÍNA	
1	ALFA-HIDROXIÁCIDO	
1	ALOE VERA	
1	ANTIOXIDANTE	
1	ASCORBATO BIS-GLICERIL	
1	CURCUMA LONGA	
1	DEXPANTENOL	
1	ENILURACIL	
1	FUZHENG JIEDUSAN	
1	GUIZHI	
1	HIDROGEL	
1	HIPPOSPONGIA COMMUNIS	
1	LANOLINA	
1	NEUROTROPINA	
1	ÓLEO CÂNHAMO	
1	PROTETOR SOLAR	
1	SÍLICA	
1	TIMINA	
1	VASELINA	
1	VITAMINA B6	
1	XIJIAO DIHUANG	

INTERVENÇÕES
TOTAL = 42

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 4 Distribuição das intervenções tópicas descritas, segundo autor e ano de publicação. Brasília-DF, Brasil, 2023.

GRUPO I: Revisões Sistemáticas e Ensaios clínicos randomizados e não-randomizados	
Autor	Intervenção
Yamamoto et al, 2022	Ascorbato bis-gliceril
Shayeganmehr, 2022	Hidrogel de celecoxibe 1%
Kao et al, 2022	Creme hidratante
	Creme de ureia 10%
	Creme de ureia mais ácido láctico (12%/6%)
	Silimarina gel 1%
	Mapisal
Ramasubbu et al, 2022	Creme de ureia mais ácido láctico (12%/6%)
	Creme de ureia 10%
	Creme de ureia 20%
Elyasi et al, 2022	Extrato de <i>Lawsonia inermis</i> (henna) 3g mais extrato de <i>Curcuma longa</i> 0,15g (Alpha®)
Pandy et al, 2022	Creme de ureia 12%
	Creme de ureia 10%
	Creme de ureia 20%
Rodríguez-Garzotto et al, 2022	Heparina tópica (Menaven Gel®)
Charalambous et al, 2021	Creme de vitamina B6 1% (piridoxina)
Jatoi et al, 2021	Corticosteroide tópico (Clobetasol 0,05% creme)
Lien et al, 2021	Creme hidratante (EVOSKIN® Palm and Sole)
Lu et al, 2021	Creme hidratante
Mohajerani et al, 2021	Hidrogel mais extrato hidroalcolico de Henna (10%)
Ding et al, 2020	Corticosteroide tópico
	Creme de ureia
	Hidrocoloide mais ceramida
	Creme de ureia 10%
Kayikci et al, 2020	Henna
Lee et al, 2020	Creme de ureia 20%
Pereira et al, 2019	Taohongsiwu decocção
	Mapisal
	Creme de ureia 10%
	Creme de ureia
Deng et al, 2018	Guizhi decocção
	<i>Buyang huanwu</i> decocção
	Silimarina tópica
	<i>Xijiao dihuang</i> decocção
	<i>Huangqi guizhi wuwu</i> decocção
	<i>Buyang huanwu</i> decocção mais <i>Huangqi guizhi wuwu</i> decocção
	Taohongsiwu decocção

Continua...

...Continuação

Huang et al, 2018	Creme de ureia mais ácido láctico
	Celecoxibe
	Creme hidratante
	Silimarina tópica
	<i>Fuzheng jiedusan</i>
	Neurotropina
Elyasi et al, 2017	Silimarina gel 1%
Jung et al, 2017	Mapisal (Verum®)
Lin et al, 2017	Corticosteroides tópicos
Hofheinz et al, 2015	Creme de ureia 10%
	Mapisal
Ren et al, 2015	Creme de ureia 10%
Macedo et al, 2014	Antitranspirante tópico (F511)
	Antioxidante tópico
	Creme de ureia com ácido láctico
	Creme de ureia
Shinohara et al, 2014	Hidrocoloide
	Creme de ureia 10%
Zhao et al, 2014	Taohongsiwu decocção
Lademann et al, 2013	<i>Hippospongia communis</i> mais sílica
Wolf et al, 2010	Creme de ureia mais ácido láctico (12%/6%)
GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e guidelines	
Autor	Intervenção
Ghodousi et al, 2023	Silimarina gel 1%
Lacouture et al, 2020	Creme de ureia 10%
Kwakman et al, 2020	Creme de ureia mais ácido láctico
	Creme de ureia
	Mapisal
Williams et al, 2020	Creme de ureia
	Corticosteroides tópicos
Chanprapaph et al, 2016	Creme de ureia 10%
	Hidrocoloide mais ceramida
	Taohongsiwu decocção
McLellan et al, 2015	Creme hidratante
	Creme de ureia 10% - 40%
	Creme de ácido salicílico 5% - 10%

Continua...

...Continuação

GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e guidelines	
Autor	Intervenção
Sanches et al, 2015	Creme hidratante
	Creme de ureia 10% - 40%
	Creme de ácido láctico
	Lanolina 2%
	Alantoína
	Aloe Vera
	Uridina
	Uridina com timina 10%
	Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina - Bag Balm®)
	Creme hidratante (Udderly Smooth®)
	Henna (Lawsonia inermis)
	DMSO
	Ácido hialurônico
Miller et al, 2014	Creme de ureia
	Antitranspirante tópico
	Adesivo de dimetilsulfóxido (DMSO)*
	Adesivo de nicotina
	Heparina tópica
Peuvrel et al, 2014	Creme de ureia
	Creme de ácido salicílico
	Corticosteroides tópicos
Burbach et al, 2013	Creme de ureia 15-20%
	Creme de ureia 3-10%
	Creme de ureia 40%
	Pomada de óleo de cânhamo
	Creme hidratante (DAC-Basiscreme®)
	DMSO*
	Mapisal
Gomez et al, 2011	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
Degen et al, 2010	Creme de ureia mais ácido láctico*
	Corticosteroides tópicos* mais dexpanthenol (vitamina B5)
	Adesivo de nicotina*
	Celecoxibe*
	Antitranspirante tópico*
	Eniluracil tópico
	Creme hidratante*

Continua...

...Continuação

GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e guidelines	
Autor	Intervenção
Wood et al, 2010	Creme hidratante (Eucerin [®] , Vaseline [®] ou CeraVe [®])
	Creme de ureia 20% - 40%
	Creme de ácido salicílico 6%
	Alfa-hidroxiácido 5% - 8%
Anderson et al, 2009	Creme de ureia 40%
	Creme de ácido salicílico
	Sabão suave (Cetaphil [®])
	Sabão suave (Aveeno [®])
	Creme hidratante (Udderly Smooth [®])
	Creme hidratante (Gold Bond [®])
	Creme hidratante (Smoothing Relief Anti-itch Moisturizerby 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 41% - Aquaphor [®])
	Creme hidratante de ureia mais ácido salicílico 10%/ 5% (Kerasal [®])
	Protetor solar UV A e B (Blue Lizard [®])
Lacouture et al, 2008	Creme hidratante
	Creme de ureia 20% - 40%
	Creme de ácido salicílico 6%
Gressett et al, 2006	Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina)
	Creme de ureia 12,5%
	Corticosteroides tópicos*
	Adesivo de nicotina*
	Creme hidratante (Udderly Smooth [®])
Clark et al, 2004	DMSO (99% dimetilsulfóxido)
	Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina)
	Adesivo de nicotina

* = Autor não especificou princípio ativo e/ou concentração da intervenção citada

Fonte: Elaborado pela própria autora

5.3 CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS

5.3.1 CREME À BASE DE UREIA

Com relação aos estudos incluídos, 42 intervenções tópicas para a prevenção de SMP foram mapeadas, conforme descrito na figura 7. E o uso do creme à base de ureia como

intervenção tópica mostrou ser amplamente explorado pelos autores ao longo dos anos, sendo a intervenção mais citada.

O creme à base de ureia foi a intervenção mais investigada, sendo citada por 28 estudos, tanto isolada (n=25) (GRESSETT et al, 2006; LACOUTURE et al, 2008; ANDERSON et al, 2009; WOOD et al, 2010; GOMEZ et al, 2011; BURBACH et al, 2013; MACEDO et al, 2014; MILLER et al, 2014; PEUVREL et al, 2014; SHINOHARA et al, 2014; HOFHEINZ et al, 2015; MCLELLAN et al, 2015; REN et al, 2015; SANCHES et al, 2015; CHANPRAPAPH et al, 2016; PEREIRA et al, 2019; DING et al, 2020; KWAKMAN et al, 2020; LEE et al, 2020; LACOUTURE et al, 2020; WILLIAMS et al, 2020; LIEN et al, 2021; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022; PANDY et al, 2022), quanto combinada com ácido láctico (n=7) (DEGEN et al, 2010; WOLF et al, 2010; MACEDO et al, 2014; HUANG et al, 2018; KWAKMAN et al, 2020; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022), com ácido salicílico à 5% (n=1) (ANDERSON et al, 2009) e alfa-hidroxiácido (n=1) (ANDERSON et al, 2009).

Foi identificado seu uso em cremes nas concentrações de 3% (n=1) (BURBACH et al, 2013), 10% (n=14) (BURBACH et al, 2013; SHINOHARA et al, 2014; HOFHEINZ et al, 2015; SANCHES et al, 2015; MCLELLAN et al, 2015; REN et al, 2015; CHANPRAPAPH et al, 2016; PEREIRA et al, 2019; DING et al, 2020; LACOUTURE et al, 2020; LIEN et al, 2021; PANDY et al, 2022; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022), 12% (n=1) (PANDY et al, 2022), 12,5% (n=1) (GRESSETT et al, 2006), 15% (n=1) (BURBACH et al, 2013), 20% (n=5) (LACOUTURE et al, 2008; WOOD et al, 2010; BURBACH et al, 2013; PANDY et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022) e 40% (n=6) (LACOUTURE et al, 2008; ANDERSON et al, 2009; WOOD et al, 2010; BURBACH et al, 2013; MCLELLAN et al, 2015; SANCHES et al, 2015). Alguns estudos não citaram a concentração utilizada (n=8) (GOMEZ et al, 2011; MACEDO et al, 2014; MILLER et al, 2014; PEUVREL et al, 2014; PEREIRA et al, 2019; DING et al, 2020; KWAKMAN et al, 2020; WILLIAMS et al, 2020).

Dentre os estudos de intervenção, quatro deles avaliaram o creme de ureia à 10% e um estudo avaliou creme de ureia à 20%. O tamanho da amostra nesses estudos variou de 16 (SHINOHARA et al, 2014) a 439 pacientes (REN et al, 2015). Em alguns estudos, os pacientes foram orientados a aplicar o creme de ureia duas vezes ao dia (LEE et al, 2020; LIEN et al, 2021), já em outros estudos foram orientados a aplicar três vezes ao dia (SHINOHARA et al, 2014; HOFHEINZ et al, 2015; REN et al, 2015). Os pacientes usaram o creme de ureia por período que variou de quatro (SHINOHARA et al, 2014) a doze semanas (REN et al, 2015; LEE et al, 2020;).

Alguns estudos também avaliaram o uso da ureia associado com outras substâncias. Seis estudos avaliaram a associação de ureia com ácido láctico (DEGEN et al, 2010; WOLF et al, 2010; MACEDO et al, 2014; HUANG et al, 2018; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022), no entanto, apenas três estudos descreveram as concentrações de ureia (12%) e ácido láctico (6%) (WOLF et al, 2010; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022). Anderson et al (2009) avaliou a associação de ureia à 10% com ácido salicílico à 5% e associação de ureia com alfa-hidroxiácido, esta sem descrição das concentrações de ambas as substâncias.

5.3.2 CREMES HIDRATANTES

A segunda intervenção mais citada foram os cremes hidratantes (n = 13) (CLARK et al, 2004; GRESSETT et al, 2006; LACOUTURE et al, 2008; ANDERSON et al, 2009; DEGEN et al, 2010; WOOD et al, 2010; GOMEZ et al, 2011; BURBACH et al, 2013; MCLELLAN et al, 2015; SANCHES et al, 2015; HUANG et al, 2018; LU et al, 2021; KAO et al, 2022).

Diversos cremes hidratantes, das mais variadas marcas comerciais, foram identificados como creme hidratante EVOSKIN® (LU et al, 2021; KAO et al, 2022), Bag Balm® (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina) (CLARK et al, 2004; GRESSETT et al, 2006; ANDERSON et al, 2009; GOMEZ et al, 2011; SANCHES et al, 2015), UdderlySmooth® (GRESSETT et al, 2006; ANDERSON et al, 2009; GOMEZ et al, 2011; SANCHES et al, 2015), Aquaphor® (petrolato 41%) (ANDERSON et al, 2009; GOMEZ et al, 2011); Eucerin® (WOOD et al, 2010; GOMEZ et al, 2011); AmLactin®, LacHydrin® (GOMEZ et al, 2011); Vaseline® ou CeraVe® (WOOD et al, 2010); Soothing Relief Anti-itch Moisturizer By Neutrogena®, Creme para os pés da Neutrogena®, Gold Bond® (ANDERSON et al, 2009); DAC-Basiscreme® (BURBACH et al, 2013).

Alguns estudos citaram apenas “creme hidratante” como intervenção, sem citarem o princípio ativo ou nome comercial (LACOUTURE et al, 2008; MCLELLAN et al, 2015; SANCHES et al, 2015; HUANG et al, 2018).

5.3.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANTIOXIDANTES

O uso de corticosteroide tópico foi identificado em sete estudos (GRESSETT et al, 2006; DEGEN et al, 2010; PEUVREL et al, 2014; LIN et al, 2017; DING et al, 2020; WILLIAMS et al, 2020; JATOI et al, 2021). Dentre eles, foi identificado o uso de clobetasol creme à 0,05%

(JATOI et al, 2021) esteroides tópicos mais dexpanthenol (vitamina B5) (DEGEN et al, 2010). Os demais estudos não informaram o tipo de corticosteroide tópico e nem a sua concentração (GRESSETT et al, 2006; PEUVREL et al, 2014; LIN et al, 2017; DING et al, 2020; WILLIAMS et al, 2020).

Três estudos citaram celocoxibe, um anti-inflamatório não esteroidal (DEGEN et al, 2010; HUANG et al, 2018; SHAYEGANMEHR, 2022). Um ECR recente realizado por Shayeganmehr e colaboradores (2022) orientou os 29 participantes a usarem meia a 1 colher de chá do hidrogel placebo em uma mão e, posteriormente, a mesma quantidade de hidrogel de celecoxibe 1% na extremidade oposta, duas vezes ao dia durante 3 semanas, junto ao início da quimioterapia.

Dos estudos citados acima, foram identificados apenas dois ensaios clínicos randomizados (ECR) que investigaram o uso de corticosteroide na prevenção de SMP (LIN et al, 2017; JATOI et al, 2021). O estudo realizado por Jatoi et al (2021) avaliou 61 pacientes que foram orientados a aplicarem uma fina camada de clobetasol creme à 0,05% nas palmas das mãos e plantas dos pés, duas vezes ao dia, durante dois ciclos de regorafenibe (8 semanas). Já estudo realizado por Lin et al (2017) contou com amostra de 29 pacientes, que foram orientados a aplicarem a pomada de corticosteroide, duas vezes ao dia, nas palmas das mãos e solas dos pés por 21 dias, entretanto, o estudo não descreve qual a composição de tal pomada.

Os estudos que avaliaram o uso de antioxidantes citaram o uso da pomada Mapisal (BURBACH et al, 2013; HOFHEINZ et al, 2015; JUNG et al, 2017; PEREIRA et al, 2019; KWAKMAN et al, 2020; KAO et al, 2022) ou não descreveram o princípio ativo do antioxidante (MACEDO et al, 2014). Dentre os estudos que avaliaram o Mapisal, dois eram ECR (HOFHEINZ et al, 2015; JUNG et al, 2017).

O estudo de Jung et al (2017) avaliou uma amostra composta por 32 pacientes. A aplicação tópica do creme Mapisal foi iniciada 3 dias antes do primeiro ciclo de quimioterapia seguido por um período de aplicação diária de 16 semanas. Os pacientes foram solicitados a aplicarem a pomada generosamente em ambos os pés pelo menos duas vezes por dia e em ambas as mãos três vezes por dia. Já o estudo de Hofheinz et al (2015) avaliou 76 pacientes, que usaram Mapisal três vezes ao dia, bem como após a lavagem das mãos, por 6 semanas.

5.3.3 CREMES À BASE DE ÁCIDOS

Os cremes à base de ácidos também foram avaliados como intervenção tópica, a saber: creme à base de ácido salicílico nas concentrações de 5% e 10% (MCLELLAN et al, 2015) e 6% (LACOUTURE et al, 2008; WOOD et al, 2010); ácido hialurônico (SANCHES et al, 2015) e alfa-hidroxiácido à 5% e 8% (WOOD et al, 2010). Alguns estudos que avaliaram creme à base de ácido salicílico não descreveram a concentração utilizada (ANDERSON et al, 2009; GOMEZ et al, 2011; PEUVREL et al, 2014).

Cabe destaque ao creme à base de ácido láctico, pois, apesar de estar presente como uma das intervenções mais citadas, ele foi descrito isoladamente em apenas um estudos (SANCHES et al, 2015), nas demais citações, estava associado ao creme à base de ureia (DEGEN et al, 2010; WOLF et al, 2010; MACEDO et al, 2014; HUANG et al, 2018; KWAKMAN et al, 2020; KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022).

O uso de ácido salicílico à 6%, associado a luvas e meias de algodão, foi indicado para evitar lesões e ajudar a reter a umidade da pele, sem modificações de dose do antineoplásico e com um acompanhamento de 2 semanas (LACOUTURE et al, 2008). Por se tratar de esfoliante natural, os pacientes foram orientados a mergulhar a área calejada por 5 minutos antes de aplicar o creme à base de ácido salicílico a fim de aumentar a capacidade esfoliação da intervenção citada (WOOD et al, 2010). Wood et al (2010) também citou o uso de creme à base de alfa hidroxiácido à 5% e à 8% como um esfoliante químico suave, que deveria ser aplicado duas vezes ao dia.

Já o estudo de Gomez et al (2011), para o manejo de SMP grau 1, recomendou continuar com as estratégias de prevenção, como aplicação de hidratantes, evitar contato com água quente, evitar fricção das mãos e pés, e, em caso de lesões hiperqueratóticas, esfoliar as mãos/pés e aplicar solução contendo ureia ou ácido salicílico duas vezes ao dia. Peuvrel et al (2014) também aponta o uso de medicamentos tópicos à base de ureia ou ácido salicílico (agentes queratolíticos) como úteis, possivelmente associados a corticosteroides tópicos para auxiliar na redução da inflamação.

Sanches et al (2015) cita o ácido hialurônico como um bom emoliente, por ter alta capacidade de retenção de água, por melhorar a cicatrização, bem como, pelo seu potencial para estimular a regeneração celular. O mesmo autor cita também o uso do ácido láctico como

queratolítico, entretanto, coloca como pouco efetivo para a prevenção da SMP. O autor não cita posologia e concentração ideal de ambas as intervenções.

Todos os estudos que abordaram o uso dos ácidos citados nesta categoria eram revisões narrativas (LACOUTURE et al, 2008; WOOD et al, 2010; GOMEZ et al, 2011; PEUVREL et al, 2014; MCLELLAN et al, 2015; SANCHES et al, 2015) e integrativa (ANDERSON et al, 2009).

5.3.5 FITOTERAPIA

Alguns estudos avaliaram o contato direto do composto oriundo da decocção com a pele das mãos e pés de pacientes submetidos à quimioterapia e/ou terapia alvo. A técnica de decocção, geralmente utilizada com partes de plantas como raízes e caules, é um processo no qual as plantas são fervidas junto com a água para liberação de ativos (BRASIL, 2019).

Alguns estudos citaram o Taohongsiwu, composto por Taoren (*Semen persicae*) 30g, Honghua (*Flos carthami*) 30g, Shudihuang (*Radix rehmanniae praeparata*) 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 (ZHAO et al, 2014; CHANPRAPAPH et al, 2016; DENG et al, 2018; PEREIRA et al, 2019). Outros compostos foram Guizhi, *Buyang huanwu*, *Xijiao dihuang* e *Huangqi guizhi wuwu* (DENG et al, 2018).

Outros estudos também citaram o uso de plantas nas formulações para prevenção da SMP, tais intervenções foram: extrato de *Lawsonia inermis* 3g mais extrato de *Curcuma longa* 0,15g (ELYASI et al, 2022,); silimarina sem concentração citada (DENG et al, 2018; HUANG et al, 2018) e silimarina 1% (ELYASI et al, 2017; KAO et al, 2022; GHODOUSI et al, 2023); *Lawsonia inermis* (henna) (SANCHES et al, 2015; KAYIKCI et al, 2020) e hidrogel mais extrato hidroalcoólico de henna 10% (MOHAJERANI et al, 2021); *Fuzheng jiedusan* (HUANG et al, 2018); *Hippospongia communis* mais óleo de sílica em água (LADEMANN et al, 2013); alantoína (SANCHES et al, 2015); Aloe vera (SANCHES et al, 2015); e óleo de cânhamo (BURBACH et al, 2013).

Dos estudos mapeados, seis eram ECR (LADEMANN et al, 2013; ZHAO et al, 2014; ELYASI et al, 2017; MOHAJERANI et al, 2021; ELYASI et al, 2022; KAYIKCI et al, 2020. Lademann et al (2013) estudou *Hippospongia communis* mais óleo de sílica em água, uma formulação de micropartículas de 10-100µm, porosas e carregadas com antioxidantes e com alto fator de proteção contra radicais livres. Zhao et al (2014) pesquisou decocção de

Taohongsiwu na formulação já acima apresentada. Elyasi et al (2017) estudou silimarina gel 1%, contendo 80% de ingrediente ativo à base de flavonolignanos de silimarina (incluindo silibina, silicristina, silidianina, 2,3-desidrosilibina e 2,3-diidrosilicristina). A henna foi alvo de estudo de Mohajerani et al (2021), que pesquisou hidrogéis de henna, que consistiram em carbômero 940, glicerina, propilenoglicol e trietanolamina com ou sem o extrato hidroalcoólico concentrado padronizado (10%); e de Kayikci et al (2020), que trouxe henna liofilizada misturadas em cerca de 100 ml de água. Por fim, Elyasi et al (2022) estudou extrato de *Lawsonia inermis* 3g e extrato de *Curcuma longa* 0,15g.

O tamanho da amostra nesses estudos variou de 9 (MOHAJERANI et al, 2021) a 60 pacientes (ZHAO et al, 2014). Em alguns estudos, os pacientes foram orientados a aplicar o produto na região palmar-plantar duas vezes ao dia (LADEMANN et al, 2013; ELYASI et al, 2017; ELYASI et al, 2022), já em outros estudos foram orientados a aplicar quatro vezes ao dia (MOHAJERANI et al, 202) e uma vez por semana (KAYIKCI et al, 2020). Outra forma de aplicação foi através da imersão das mãos e pés afetados em decocção por 30 minutos uma vez ao dia (ZHAO et al, 2014).

5.3.6 DEMAIS INTERVENÇÕES

Outras intervenções tópicas foram citadas pelos estudos incluídos; no entanto, cada uma delas foi avaliada por um único estudo, o que impediu a categorização. Por este motivo estão descritas na categoria “demais intervenções”.

Dessas intervenções tópicas, destaca-se a heparina tópica (MILLER et al, 2014; RODRÍGUEZ-GARZOTTO et al, 2022). O ECR realizado por Rodríguez-Garzotto et al (2022) avaliou 21 participantes que utilizaram a heparina tópica (Menaven Gel[®]), administrada 4 vezes ao dia, durante 21 dias, para prevenção da SMP.

Cabe destaque também para o ECR realizado por Shinohara et al (2014), que avaliou o uso de curativo de hidrocoloide isolado para prevenção da SMP. Neste estudo, cuja amostra foi composta por 17 pacientes, o curativo foi aplicado apenas nas solas dos pés a cada 2-3 dias por 4 semanas.

Houve também o ECR que avaliou a segurança e eficácia do creme de ascorbato bis-gliceril (DGA) na profilaxia da SMP em 24 pacientes, que aplicaram creme DGA nas superfícies palmar e plantar, em combinação com um agente hidratante, como profilaxia padrão durante dois ciclos de tratamento com sunitinibe (6 semanas) (YAMAMOTO et al, 2022).

Além dessas intervenções descritas acima, os antitranspirantes tópicos, como o F511, também foram mencionados pelos estudos (DEGEN et al, 2010; MACEDO et al, 2014). Um dos estudos que mencionou o uso de antitranspirantes não citou o princípio ativo que compunha o produto (MILLER et al, 2014).

O uso de sabonetes, como Aveeno® e/ou Cetaphil® também foram mencionados pelos estudos (ANDERSON et al, 2009; GOMEZ et al, 2011); assim como o uso de protetor solar UV A e B (Blue Lizard®) (ANDERSON et al, 2009).

Os adesivos de dimetilsulfóxido (DMSO) (MILLER et al, 2014) e de nicotina (CLARK et al, 2004; GRESSETT et al, 2006; DEGEN et al, 2010; MILLER et al, 2014) também foram avaliados como intervenções para prevenção da SMP.

Outra intervenção citada por um ECR foi o uso de creme à base de vitamina B6 a 1% (CHARALAMBOUS et al, 2021). Os 24 pacientes que compuseram a amostra foram orientados a aplicarem o produto nas mãos e pés três vezes ao dia por cinco semanas.

Demais intervenções encontradas foram: neurotropina tópica (HUANG et al, 2018); curativo de hidrocoloide contendo ceramida (CHANPRAPAPH et al, 2016; DING et al, 2020); lanolina tópica (SANCHES et al, 2015); uridina tópica isolada (DEGEN et al, 2010; SANCHES et al, 2015) ou associada a timina 10% (SANCHES et al, 2015); vaselina (GOMEZ et al, 2011); DMSO tópico (CLARK et al, 2004; DEGEN et al, 2010; BURBACH et al, 2013; SANCHES et al, 2015); e eniluracil tópico (DEGEN et al, 2010).

As características de todos os estudos incluídos nesta revisão, bem como os principais resultados, estão descritas no APÊNDICE C.

5.4 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Em suma, dos 45 estudos identificados, apenas 20 eram ensaios clínicos randomizados. 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, com maior prevalência no ano de 2022 (n=7). Com relação à região de origem dos estudos, 51% dos estudos foram conduzidos em países do ocidente. Dos cânceres citados, 24,4% eram de intestino/cólon/reto, seguido por 20,3% de câncer de mama e 14% esofagogástricos. Quanto ao tipo de quimioterapia, o medicamento mais citado foi a capecitabina (n=20). Com relação às escalas de classificação da SMP, 59% utilizaram a CTCAE. 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, hidrocoloides, decocções, adesivos, pós, óleos e sabões.

Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS

A síndrome mão-pé (SMP) é caracterizada por eritema e edema que podem evoluir para bolhas e úlceras. Clinicamente, a SMP é caracterizada por disestesia palmoplantar, eritema bem circunscrito, com ou sem edema, descamação e fissuras, e posteriormente bolhas e úlceras. Em indivíduos com um fenótipo de pele mais escura (*Fitzpatrick V-VI*), a condição pode se manifestar como hiperpigmentação macular em vez de eritema (KWAKMAN et al, 2020).

Foram identificadas 42 intervenções tópicas utilizadas para prevenção da SMP. A intervenção mais citada foi o creme à base de ureia, isolado ou associado à ácidos, como ácido láctico e ácido salicílico. A ureia é uma molécula polar e higroscópica produzida endogenamente pelo corpo humano e encontrada naturalmente na pele. A ureia é originada do metabolismo de proteínas e outros compostos orgânicos de nitrogênio e excretados na urina e no suor, e possui ação de suavizar a hiperqueratose e diminuir a espessura epidérmica (MANCHEN et al, 2011; CELLENO, 2018).

Os resultados de uma metanálise (1387 pacientes), que avaliou a eficácia do creme de ureia na prevenção e tratamento da SMP, identificou que os pacientes que receberam a intervenção de creme de ureia apresentaram uma incidência significativamente menor de SMP grau II ou superior (OR = 0,72; IC 95% [0,58-0,90]) e uma incidência menor não significativa de SMP de qualquer grau (OR = 0,79; IC 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 (LAN et al, 2022).

Em outra metanálise com 2.814 pacientes, que avaliou estratégias profiláticas para a SMP, tanto tópicos, quanto não-tópicos, observou-se que creme de ureia (via tópica) (OR 0,48, 95% CI 0,39-0,60, $p < 0,00001$) e celecoxib (via oral) (OR 0,52, 95% CI 0,32-0,85, $p = 0,009$) mostraram redução de risco, sendo que o celecoxib 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 sorafenib (54,9% vs. 71,4%, $p < 0,00001$). Entretanto, recomendam-se estudos que investiguem a dosagem ideal de celecoxib e creme de ureia (PANDY et al, 2022).

Por outro lado, duas metanálises em rede (KAO et al, 2022; RAMASUBBU et al, 2022) que avaliaram a melhor intervenção para prevenção da SMP, e que analisaram a ureia, contradizem os resultados dos estudos de Lan et al (2022) e Pandey et al (2022). O estudo de Kao et al (2022) avaliou creme hidratante, creme de ureia 10%, creme de ureia e ácido láctico (12%/6%), silimarina gel 1% e mapisal, e os resultados demonstraram 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 a metanálise realizada por Ramasubbu et al (2022) avaliou creme de ureia e ácido láctico (12%/6%), creme de ureia 10% e creme de ureia 20%, entretanto, não demonstraram efeito significativo na prevenção da SMP.

O mecanismo pelo qual a ureia aumenta a permeabilidade do extrato córneo (camada mais externa da epiderme) não é completamente compreendido, mas acredita-se que deriva de sua capacidade de aumentar a quantidade de água absorvida pelos corneócitos, e em doses mais altas, a ação queratolítica da ureia também pode desempenhar um papel no aumento da penetração de outros fármacos. Devido a uma ação reconhecida como penetração química potenciador, a ureia deve ser usada em conjunto com corticosteroides tópicos, ácido salicílico ou antifúngicos para melhorar os resultados do tratamento (CELLENO, 2018). Entretanto, para a SMP, sua dose profilática apropriada e sua eficácia comprovada em comparação com os cremes hidratantes ou em associação com outras formulações ainda não foi completamente elucidada (REN et al, 2015; NEGRI et al, 2015; LIEN et al, 2021).

O uso de cremes hidratantes também foi amplamente utilizado em muitos estudos identificados por esta revisão de escopo, entretanto, apenas um dos estudos era ECR. Desse modo, apesar de os cremes hidratantes estarem entre as intervenções mais citadas, a ausência de informações sobre o número de vezes e a quantidade de produto utilizado, bem como a frequência, dificultou uma análise mais aprofundada desta intervenção.

Estudo desenvolvido por Lu et al (2021), 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 do creme hidratante foi menor do que no grupo de soro fisiológico (56,8% vs. 75,9%, $P = 0,006$). Entretanto, 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%, $P=0,194$).

Uma intervenção muito citada pelos estudos incluídos nesta revisão foi o uso de corticosteroides tópicos, com ação anti-inflamatória local, para prevenção da SMP. Estudo realizado por Lin et al (2017) mostrou que os escores gerais da SMP foram estatisticamente diferentes entre pacientes randomizados para creme de corticosteroide e creme não

corticosteroides (0,83% vs. 1,26%, $p = 0,031$). Também houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam a intervenção creme de corticosteroide e aqueles não tratados com nenhuma intervenção (0,83% vs. 1,24%, $p = 0,038$). O tempo para início da SMP foi maior no grupo tratado com creme de corticosteroide (41 dias) quando comparado com o grupo tratado com creme não corticosteroide (22 dias) e no grupo controle não tratado (21 dias). Sendo assim, 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 relatados por Jatoi et al (2021) 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, 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 como alternativa 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 (NAYAK et al, 2007; YUCEL et al, 2008; PHILIP et al, 2011); a curucumina, 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 (SCONTRE et al, 2018; AKBARI et al, 2020); 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- γ), de secreção de IL (interleucina) 4 e IL-10 por linfócitos e supressão da ativação de células T por afetar a via NF-kB (fator nuclear kappa B) (DAS et al, 2008; KAUR et al, 2011; ELYASI et al, 2016; GHODOUSI et al, 2023).

Com relação à graduação da SMP, sabe-se que tão importante quanto diagnosticar corretamente a SMP, é classificar a sua graduação por meio de um instrumento validado e padronizado, para que seja possível comparar, de fato, o efeito das intervenções estudadas. Destarte, diferentes instrumentos têm sido utilizados para graduar a severidade da SMP, mas a classificação do CTCAE (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos), publicado pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos é a escala mais conhecida (National Cancer Institute, 2017) e foi a mais utilizada pelos estudos incluídos nesta revisão. O CTCAE, versão 5.0 (2017), classifica a SMP em três graus de severidade, no qual o Grau 1

representa alterações mínimas na pele ou dermatite (por exemplo, eritema, edema ou hiperqueratose) sem dor; o Grau 2 aponta alterações na pele (por exemplo, descamação, bolhas, sangramento, fissuras, edema ou hiperqueratose) com dor; limitando Atividade de Vida Diária (AVD) instrumental; e o Grau 3 indica alterações cutâneas graves (por exemplo, descamação, bolhas, sangramento, fissuras, edemas ou hiperqueratose) com dor; imitando o autocuidado e AVD.

A escala HFS da Organização Mundial da Saúde (WHO HFS) possui 4 graus de classificação da SMP. No Grau I, várias alterações cutâneas começam a aparecer como dormência, disestesia, parestesia, formigamento e eritema, geralmente não afetam a atividade diária do paciente. No Grau II, já há alterações da pele com presença de dor que começam a afetar a atividade de vida diária do paciente. Já no grau III, há alterações cutâneas graves, como ulceração, descamação úmida e formação de bolhas acompanhadas de dor, incômodo intenso e dificuldade para realizar as atividades de vida diárias. Por fim, o grau IV é acompanhado por necrose epidérmica grave (ALSALOUMI et al, 2020).

Já a escala do Grupo de Ensaios Clínicos do Instituto Nacional do Câncer do Canadá (CTG-NCIC) classifica a SMP em 3 graus, sendo o grau 1 caracterizado por dormência, disestesia/parestesia, formigamento, edema indolor, eritema e desconforto que não interrompem as atividades de vida diária. O Grau 2 é caracterizado por eritema doloroso, com edema e desconforto que afeta as atividades de vida diária e, por fim, o grau 3 apresenta descamação úmida, ulceração, bolhas, dor intensa, desconforto intenso e incapacidade de trabalhar ou realizar atividades do dia a dia (BLUM et al, 1999).

A escala CTC-AE foi a mais utilizada pelos estudos incluídos nesta revisão, seguida pela escala WHO HFS e a CTG-NCIC.

6.1.1 PRINCIPAIS ANTINEOPLÁSICOS ASSOCIADOS E LACUNAS QUANTO À PATOGÊNESE DA SMP

Por meio desta revisão de escopo foi possível perceber o elevado número de intervenções investigadas para a prevenção da SMP. Entretanto, uma lacuna identificada diz respeito ao conhecimento incipiente sobre a fisiopatologia da SMP. Diante disso, o que se percebe é a busca por alguma intervenção efetiva através 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.

Como já postulado, a capecitabina é o principal quimioterápico associado ao desenvolvimento da SMP. Estudos demonstram que cerca de 22% a 77% dos pacientes tratados com capecitabina desenvolvem SMP. A capecitabina é uma pró-droga do 5-fluorouracil, administrada por via oral e é comumente usada em alguns tumores sólidos, como câncer colorretal, gástrico e de mama. A nível celular, a toxicidade da capecitabina induz a morte dos queratinócitos e reduz o estrato córneo presente nesta condição (MILLER et al, 2014; KWAKMAN et al, 2020).

Dessa forma, geralmente, pacientes que são tratados com capecitabina compõem a amostra dos estudos que buscam explicar a fisiopatologia da SMP. Como, por exemplo, o estudo realizado por Watts e colaboradores (2022), cuja amostra foi composta por pacientes com câncer de cólon avançado tratados com capecitabina e oxaliplatina (XELOX). Este estudo investigou a variante rs6783836 em ST6GAL1 (ST6 β -galactoside α -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. Outro estudo analisou, retrospectivamente, os prontuários de 165 pacientes tratados com capecitabina e identificou preditores significativos para o desenvolvimento da SMP, como o uso concomitante de medicamento inibidor do sistema renina-angiotensina, elevada superfície corporal e albuminemia (KANBAYASHI et al, 2022).

Com o mesmo objetivo, Dong et al (2021) buscou identificar se polimorfismos em timidilato sintase (TYMS), uma enzima-chave na síntese do DNA, poderia prever o desenvolvimento de SMP induzida por capecitabina em pacientes com câncer colorretal, já que a TYMS desempenha um papel fundamental no metabolismo do 5-fluorouracil e tem sido associada a alguns efeitos colaterais causados pela capecitabina. Os resultados deste estudo demonstraram uma nova mutação de risco (c.1A>G, chr18:657743), associada à SMP grave e, além disso, identificaram novas variantes no gene TYMS como preditores de suscetibilidade de SMP.

Outro importante estudo 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 (RUIZ-PINTO et al, 2021).

Adicionalmente, foi identificado através desta revisão que a doxorrubicina lipossomal peguilada (DLP) também foi fortemente associada ao surgimento da SMP, sendo objeto de

estudos cujo objetivo foi a busca pela causa de tal síndrome. A exemplo, tem-se um estudo recente que avaliou pacientes com sarcoma de partes moles em tratamento com DLP e ifosfamida, a fim de investigar a contagem de monócitos como biomarcador da SMP, já que a contagem absoluta de monócitos tem sido sugerida como um possível marcador, tanto da função do sistema reticuloendotelial, quanto da farmacocinética da DLP. Entretanto os resultados apresentaram que esta associação não atingiu significância estatística como preditor de SMP (SKUBITZ et al, 2022).

Hu et al (2021) também buscou o mecanismo potencial de lesão de pele no desenvolvimento de SMP em pacientes sendo tratados com DLP, através de análise histológica de SMP *in vitro* e em modelos animais e 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 o 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.

Através dessa análise, percebe-se que, apesar de haver estudos atuais, ainda não se pode concluir ao certo a patogênese da SMP e se há apenas um ou um conjunto de fatores, e conclui-se que ainda são necessários mais estudos sobre a temática. Conclui-se também que entender esse mecanismo de desenvolvimento é essencial para a realização de pesquisas de terapias tópicas para prevenção da SMP, a fim de se buscar estudos com relevância clínica, bem como evitar estudos com pouca significância estatística ou, até mesmo, com futilidade terapêutica.

6.1.2 IMPACTO DA SMP NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes que desenvolvem SMP podem levar à diminuição de dose do quimioterápico e, até mesmo, a interrupção do tratamento a depender da gravidade com que se manifesta. Além disso, a SMP ocasiona déficits significativos na qualidade de vida dos pacientes (HALEY et al, 2011).

A qualidade de vida dos pacientes com SMP pode ser avaliada por meio do instrumento HFS-14. Este instrumento avalia 14 itens sobre funcionalidade física e questões sociais, mas não inclui nenhuma questão relacionada aos domínios psicológico e sexual. A pontuação média

do HFS-14 foi significativamente mais alta em pacientes com grau clínico 2 e grau 3 do que naqueles com grau 1 de SMP, sendo que quanto maior a pontuação, maior o comprometimento da qualidade de vida. O questionário é composto por duas perguntas iniciais referentes à localização das lesões da SMP e à dor, além de mais 14 perguntas relacionadas à execução de atividades diárias, como se há dificuldade no preparo das refeições ou dificuldade para dormir por causa da SMP. Também há um último item no qual o paciente indica sua dor em uma linha que vai de “nenhuma dor” até “maior dor imaginável”. Cada item foi pontuado em uma escala Likert de três pontos: 0, “não, nunca”; 1, “sim, de vez em quando”; 2, “sim, sempre”. A pontuação total do HFS-14 foi calculada somando as pontuações de todos os itens e foi ajustado para 100 pela aplicação de regra de três. As pontuações do HFS-14 variaram de 2 a 100, sendo que quanto maior o escore, maior o comprometimento da qualidade de vida (SIBAUD et al, 2011).

Um estudo piloto buscou desenvolver um instrumento capaz de avaliar a qualidade de vida dos pacientes em uso de capecitabina que desenvolveram SMP, chamado HF-QOL. em seus aspectos físicos (16 perguntas), psicológicos (5 perguntas), sociais (7 perguntas) e sexuais (4 perguntas). A padronização foi feita por meio de transformação, variando de 0 a 100, a qual, quanto maior a pontuação pior a qualidade de vida. Para avaliar a validade concorrente, foi feita a Coeficiente de correlação de *Pearson* (pequenos efeitos 0,10–0,29; efeitos médios 0,30–0,49; e grandes efeitos 0,50). Os resultados apresentaram que os escores médios de HF-QOL foram 70,6 no domínio físico e 71,3 no domínio sexual, indicando qualidade de vida ruim, enquanto foi 50,9 no domínio social indicando moderada piora na qualidade de vida. A pontuação média para o domínio psicológico foi de 40,4. Os autores concluíram que o novo instrumento se mostrou viável e válido (JAGDISH et al, 2022).

Contudo, mais importante do que mensurar a qualidade de vida, é primordial integrar os pacientes com SMP ao seu tratamento, bem como ao manejo dos seus eventos adversos e toxicidades relacionadas ao tratamento antineoplásico (SPECK et al, 2018). Destarte, estudos apontam algumas das dificuldades vivenciadas e relatadas pelos pacientes com SMP.

Komatsu et al (2018) entrevistou 20 pacientes ambulatoriais com câncer e SMP, e as principais necessidade não atendidas relatadas por eles, foram: sensação de desamparo devido a sintomas persistentes, aparência perceptível como barreira à participação social, diminuição da vontade de trabalhar e continuar o tratamento e necessidade de estratégias individuais de enfrentamento. Concluindo assim que os prestadores de cuidados de saúde devem fornecer informações completas com antecedência e encontrar a melhor estratégia de enfrentamento para cada paciente.

Outra dificuldade vivenciada pelos pacientes com SMP, que culmina diretamente em sua qualidade de vida, é a possível mudança na impressão digital como consequência das lesões causadas pela SMP, relatada como um evento adverso tardio, que pode ser temporário ou permanente, mas que causam implicações tangíveis na vida dos pacientes, como problemas com instituições públicas e privadas e órgãos de polícia e segurança nacional (NEGRI et al, 2017; HARTUNG et al, 2020; ZHAO et al, 2020)

6.1.3 PAPEL DO ENFERMEIRO NO MANEJO DA SMP E EDUCAÇÃO EM SAÚDE

O papel do enfermeiro no processo de educação em saúde dos pacientes em tratamento contra o câncer é fundamental. Estudo demonstra que pacientes que estiveram em contato com seus enfermeiros oncologistas e seguiram suas recomendações tiveram uma redução de cinquenta vezes no risco de desenvolver SMP grau 2 ou 3 (KRZEMIENIECKI et al, 2016).

Uma revisão integrativa da literatura avaliou 36 estudos e considerou que sintomas relacionados ao câncer e à toxicidade do tratamento podem ser mal documentados, ter o seu impacto subestimado e, além disso, que o sub tratamento dos sintomas pode levar ao aumento da angústia dos pacientes e à diminuição qualidade de vida. Esse mesmo estudo apresentou recursos que podem auxiliar o enfermeiro na assistência de enfermagem ao paciente com câncer, como o uso de sistemas baseados na web, como aplicativos, ligações telefônicas ou questionários eletrônicos. Tais métodos demonstraram ser efetivos na redução da angústia dos pacientes quanto a sua situação de saúde, além disso, a equipe de saúde, principalmente a de enfermagem, conseguiu abordar os sintomas apresentados por cada paciente individualmente e rastrear esses sintomas ao longo do tempo (CARRASCO et al, 2018).

O uso de ligações telefônicas pode ser extremamente útil na identificação da SMP, bem como auxiliar o paciente no manejo desta. Ruegg et al (2021), em estudo que avaliou a viabilidade de uma intervenção por telefone por enfermeira para reduzir a gravidade da mucosite oral e prevenir a desidratação em pacientes com câncer de pulmão ou cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia e radioterapia, identificou que os participantes receberam educação sobre gerenciamento de sintomas seguida de telefonemas de treinamento de enfermagem personalizados duas vezes por semana. Os resultados foram bem-sucedidos, pois os participantes consideraram a intervenção aceitável, a gravidade dos sintomas da mucosite oral foi minimizada e a desidratação foi evitada. Além disso, a intervenção possibilitou o autocontrole dos sintomas e melhorou a autoeficácia percebida. Esse recurso pode ser utilizado

como exemplo para os enfermeiros oncológicos na assistência de enfermagem aos pacientes em risco de SMP.

Por outro lado, a RS de Ream et al (2020), que também abordou intervenção realizada por telefone, apresentou conclusões diferentes, mas que merecem ser analisados. Seu objetivo principal foi avaliar a eficácia das intervenções por telefone para reduzir os sintomas associados ao câncer e seu tratamento, além de determinar quais sintomas respondem melhor às intervenções telefônicas. Trinta e dois estudos foram elegíveis para inclusão; a maioria tinha risco moderado de viés. Coletivamente, os pesquisadores recrutaram 6.250 pessoas e estudou intervenções em pessoas com vários tipos de câncer. As intervenções foram realizadas principalmente por enfermeiras (n = 24). Estudos mediram sintomas de ansiedade, depressão, sofrimento emocional, incerteza, fadiga e dor, bem como sintomas relacionados com a sexualidade e intensidade geral dos sintomas e/ou sofrimento e notou-se que as intervenções por telefone fornecem uma maneira conveniente de apoiar o autogerenciamento dos sintomas relacionados ao câncer para adultos com câncer. Entretanto, a certeza da evidência foi muito baixa para todos os resultados da revisão. Logo, foi impossível concluir com certeza quais as formas de intervenção telefônica mais eficazes para gerenciar a gama de sintomas relacionados ao câncer.

Outro recurso utilizado por enfermeiros foi um Módulo de Ensino Estruturado para reduzir a incidência de SMP induzida por capecitabina. Este ECR incluiu 140 pacientes no braço intervenção, os quais foram ensinados por enfermeiros, antes de iniciarem o tratamento com capecitabina, através de uma aula expositiva, sobre a fisiopatologia e incidência da SMP. Além disso, foram apresentadas medidas profiláticas não farmacológicas que deveriam ser seguidas pelos pacientes. Entretanto, o uso de um módulo de ensino estruturado mostrou-se viável, mas isso não reduziu a incidência e a gravidade da SMP, indicando que outras intervenções e estratégias terapêuticas devem ser buscadas como medidas para prevenir a SMP (OSTWAL et al, 2020).

A *machine learning* também pode ser utilizado para avaliar o risco de um paciente para desenvolver SMP. Uma ferramenta de pontuação clínica foi validada com o intuito de prevenir a SMP grave em pacientes com carcinoma hepatocelular em uso de sorafenibe. Esta ferramenta avaliou variáveis clínico patológicas pré-tratamento que foram selecionados mediante disponibilidade, evidência prévia e plausibilidade biológica e incluíram idade (anos), sexo (masculino vs. feminino), raça (asiática vs. não asiática), índice de massa corporal, escala de desempenho *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG), presença de metástases em fígado/pulmão, contagem de tumores, contagem de leucócitos, valor de albumina, valor de

alanina aminotransferase sérica, valor de bilirrubina, valor de hemoglobina, taxa estimada de filtração glomerular, valor de ureia e uso de corticosteroides ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). 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 uma melhor avaliação dos riscos pela enfermagem e ser mais uma alternativa para uma assistência de enfermagem de qualidade (ABUHELWA et al, 2022).

Dentre os cuidados de enfermagem encontrados na literatura científica para manejo dos pacientes em risco de desenvolverem SMP, destaca-se a importância de uma avaliação sistêmica do enfermeiro antes e durante o tratamento antineoplásico, 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 terapias profiláticas para a SMP, como hidratação da pele, cuidados com a higiene dos pés, evitar fricções e extremos de temperaturas, como água quente. 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 (ZHANG et al, 2022).

Como implicações para o avanço do conhecimento científico para a área da saúde e enfermagem, nota-se que, com relação à assistência de enfermagem ao paciente com câncer e em risco de desenvolvimento de SMP, esta é imprescindível, e o enfermeiro, dentro da equipe de saúde, demonstrou ser um dos principais responsáveis pela educação em saúde dos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico. Desse modo, utilizar meios efetivos de educação em saúde que melhorem a comunicação de sinais e sintomas pelos pacientes são vitais para o gerenciamento das toxicidades causadas pela quimioterapia e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes que desenvolvem a SMP.

Assim, esta RE foi importante para mostrar à sociedade todas as intervenções tópicas já utilizadas, ou que ainda estão em estudo, para a prevenção da SMP em pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia antineoplásica. Esse resultado pode ajudar pesquisadores na tomada de decisão em pesquisas futuras, quanto ao que merece mais profundidade de estudo, e sobretudo, o que não precisa mais ser pesquisado.

6.2 LIMITAÇÕES

Os resultados desta revisão podem ter sido limitados por alguns motivos. Muitos estudos não descreveram a composição e concentração das intervenções tópicas identificadas. Por vezes, os estudos se referiram apenas ao nome comercial do produto ou a categoria farmacológica a que a intervenção pertencia. Tal fato impossibilitou que fizéssemos, nesta revisão, uma análise mais aprofundada das intervenções tópicas avaliadas pelos estudos.

Também houve limitação quanto à informação sobre ciclo de quimioterapia, que muitas vezes não foi citado, dificultando a análise na fase 2 da revisão, pois era necessário compreender em que momento o paciente iniciava o uso da intervenção tópica que estava sendo analisada, haja visto que o início depois de 2 ciclos de quimioterapia foi estipulado como um critério de exclusão.

Outra limitação diz respeito a não identificação, em muitos estudos, das escalas utilizadas para mensurar a severidade da SMP. Os estudos citavam apenas o grau de SMP diagnosticado, o que impossibilitou comparar os resultados entre os estudos.

Conclusão

7 CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo mapeou 42 intervenções tópicas para prevenção de SMP em pacientes com câncer submetidos à terapia antineoplásica. Os resultados possibilitaram uma revisão acerca das possibilidades de usos das intervenções tópicas, com destaque para as intervenções mais estudadas, como o creme à base de ureia, cremes hidratantes, cremes à base de corticosteroide e anti-inflamatórios, além de soluções à base de plantas, como silimarina e henna.

Conclui-se também que os estudos incluídos nesta revisão foram publicados nos últimos 20 anos, com maior prevalência no ano de 2022, demonstrando o interesse atual em se buscar intervenções que previnam a SMP. Com relação à região de origem dos estudos, a publicação entre países do oriente e do ocidente do globo terrestre está bastante equilibrada, inferindo que pesquisadores do mundo todo estão empenhados em estudar sobre a prevenção da SMP.

Quanto ao instrumento para graduar a SMP, a maioria dos estudos utilizou o CTC-AE. No entanto, outras duas escalas foram utilizadas, a saber: escala da Organização Mundial da Saúde (WHO HFS) e a escala do Grupo de Ensaios Clínicos do Instituto Nacional do Câncer do Canadá (CTG-NCIC).

Em suma, o elenco das intervenções pressupõe a necessidade de que estas devem ser exploradas em estudos futuros para melhor compreensão dos seus benefícios, além da necessidade urgente de estudos que descrevam a fisiopatologia da SMP de forma fidedigna, uma vez que esta ainda não foi completamente elucidada. Entende-se que a compreensão do mecanismo pelo qual a SMP se desenvolve é essencial para a avaliação mais direcionada de intervenções tópicas que possam ser efetivas para prevenção da SMP.

Referências

8 REFERÊNCIAS

ABDELALIM, L.; ELNAGGAR, Y.; ABDALLAH, O. Oleosomes Encapsulating Sildenafil Citrate as Potential Topical Nanotherapy for Palmar Plantar Erythrodysesthesia with High Ex vivo Permeation and Deposition. *AAPS PharmSciTech*, v. 21, n. 8, p. 310, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01862>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ABUHELWA, A.; BADAOU, S.; YUEN, H.; MCKINNON, R.; RUANGLERTBOON, W.; SHANKARAN, K.; TUTEJA, A.; SORICH, M.; HOPKINS, A. A Clinical Scoring Tool Validated with Machine Learning for Predicting Severe Hand–Foot Syndrome from Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 89, n. 4, p. 479–485, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04411-9>. Acesso em: 03 mar. 2023.

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 and Chemical Toxicology*, v. 145, p. 111699, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691520305895?via%3Dihub>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ALMEIDA, V.; LEITÃO, A.; REINA, L.; MONTANARI, C.; DONNICI, C.; LOPES, M. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 118–129, fev. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/9wKB9z7fFmnVTZtGYbzhj5F/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ALSALOUMI, L.; SHAWAGFEH, S.; BAŞGUT B. Hand and Foot Syndrome Associated with Capecitabine. *Annals of Clinical Oncology*, v. 2020, n. 2, p. 1–6, 25 ago. 2020. Disponível em: https://www.sciencerepository.org/hand-and-foot-syndrome-associated-with-capecitabine_ACO-2020-2-103. Acesso em: 03 mar. 2023.

ANDERSON, R.; JATOI, A.; ROBERT, C.; WOOD, L.; KEATING, K.; LACOUTURE, M. Search for Evidence-Based Approaches for the Prevention and Palliation of Hand–Foot Skin Reaction (HFSR) Caused by the Multikinase Inhibitors (MKIs). *The Oncologist*, v. 14, n. 3, p. 291–302, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0237>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ANOOP, T.; P, R.; PN, M.; KP, P.; GOPAN, G.; CHACKO, S. Cutaneous Toxicities in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy and Targeted Agents—An Observational Clinical Study. *Clinical Breast Cancer*, v. 21, n. 4, p. e434–e447, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.01.009>. Acesso em: 03 mar. 2023.

AROMATARIS, E; MUNN, Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. Disponível em: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>. Acesso em: 03 mar. 2023.

BISWAL, S; MEHTA, R. Cutaneous adverse reactions of chemotherapy in cancer patients: a clinicoepidemiological study. *Indian J Dermatol*;63(1):41–6, 2018. Disponível em: <https://www.e-ijd.org/article.asp?issn=0019-5154;year=2018;volume=63;issue=1;spage=41;epage=46;aualast=Biswal>. Acesso em: 03 mar. 2023.

BONASSA, E; GATO, M. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. São Paulo; Atheneu; 4 ed; 2012. 644 p. Livroilus, tab.

BLUM, J.; JONES, S.; BUZDAR, A.; LORUSSO, P.; KUTER, I.; VOGEL, C.; OSTERWALDER, B.; BURGER, H.; BROWN, C.; GRIFFIN, T. Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 17, n. 2, p. 485–485, 1999. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.2.485?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 03 mar. 2023.

BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. *Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Plantas Medicinais e Fitoterápicos.*— São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2019. 4a. ed. 86 p.; 20 cm. - ISBN 978-85-9533-023-8; p76.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 03 mar. 2023.

BURBACH, G.; ZUBERBIER, T. Hand-Fuß-Syndrom bei Tyrosinkinaseinhibitortherapie: Empfehlungen für die Praxis. *Der Urologe*, v. 52, n. 11, p. 1574–1578, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00120-013-3204-7>. Acesso em: 03 mar. 2023.

BURGDORF, W.; GILMORE, W.; GANICK, R. Peculiar Acral Erythema Secondary to High-Dose Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia. *Annals of Internal Medicine*, v. 97, n. 1, p. 61–62, 1982. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-97-1-61>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CARRASCO, S.; SYMES, L. Patient Use of Electronic Methods to Self-Report Symptoms: An Integrative Literature Review. *Oncology nursing forum*, 45(3), 399–416, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1188/18.ONF.399-416>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CELLENO, L. Topical Urea in Skincare: A Review. *Dermatologic Therapy*, v. 31, n. 6, p. e12690, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.12690>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CHABNER, B; CALABRESI, P. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; Goodman, L. S.; Gilman, A., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 1995, p. 903-949.

CHABNER, B; LONGO, D. *Cancer chemotherapy and biotherapy*; 2a. ed., Lippincott-Raven: Filadélfia, 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210059/pdf/squmj-11-424.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CHANPRAPAPH, K.; RUTNIN, S.; VACHIRAMON, V. Multikinase Inhibitor-Induced Hand-Foot Skin Reaction: A Review of Clinical Presentation, Pathogenesis, and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 17, n. 4, p. 387–402, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0197-1>. Acesso em: 03 mar. 2023.

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). *European Journal of Oncology Nursing*, v. 50, 1 fev. 2021. Disponível em: [https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889\(20\)30146-0/fulltext](https://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(20)30146-0/fulltext). Acesso em: 03 mar. 2023.

CHEN, J. Efficacy of Aspirin Combined with Urea Ointment in Preventing Hand-Foot Syndrome Caused by Capecitabine. *FARMÁCIA ANTI-TUMOR*, vol 11, 2021. Doi 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.01.19. Disponível em: <http://www.chinadoi.cn/portal/mr.action?doi=10.3969/j.issn.2095-1264.2021.01.19>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CHEN, X.; JIANG, Y.; ZHANG, Y.; DAI, W.; FAN, R.; WENG, X.; HE, P.; YAN, F.; GUO, Y. Effect of Ozone Oil for Prevention and Treatment of Sorafenib-Induced Hand-Foot Skin Reactions: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Southern Medical University*, v. 40, n. 10, p. 1488, 2020. Disponível em: <https://www.j-smu.com/CN/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.10.15>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CHIDHARLA, A.; KANDERI, T.; KASI, A. Chemotherapy Acral Erythema. *Em: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.* Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459375/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CINAHL. CINAHL Database | EBSCO. Disponível em: <https://www.ebsco.com/products/research-databases/cinahl-database>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CLARK, A.; VAHDAT, L. Chemotherapy-Induced Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome: Etiology and Emerging Therapies. *Supportive Cancer Therapy*, v. 1, n. 4, p. 213–218, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.3816/SCT.2004.n.013>. Acesso em: 03 mar. 2023.

COCHRANE. Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) | Cochrane Library. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CRIDER, M.; JANSEN, J.; NORINS, A.; MCHALE, M. S. Chemotherapy-Induced Acral Erythema in Patients Receiving Bone Marrow Transplantation. *Archives of Dermatology*, v. 122, n. 9, p. 1023–1027, 1986. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/547535>. Acesso em: 03 mar. 2023.

DAS, S.; MUKHERJEE, S.; VASUDEVAN, D. Medicinal Properties of Milk Thistle with Special Reference to Silymarin: An Overview. v. 7, p. 11, 2008. Disponível em: <http://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/5665/1/NPR%207%282%29%20182-192.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2023.

DEGEN, A.; ALTER, M.; SCHENCK, F.; SATZGER, I.; VÖLKER, B.; KAPP, A.; GUTZMER, R. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 8, n. 9, p. 652–661, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07449.x>. Acesso em: 03 mar. 2023.

DENG, B.; SUN, W. Herbal medicine for hand-foot syndrome induced by fluoropyrimidines: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, v. 32, n. 7, p. 1211–1228, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.6068>. Acesso em: 03 mar. 2023.

DEUTSCH, A.; LEBOEUF, N.; LACOUTURE, M.; MCLELLAN, B. Dermatologic Adverse Events of Systemic Anticancer Therapies: Cytotoxic Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, n. 40, p. 485–500, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1200/EDBK_289911. Acesso em: 03 mar. 2023.

DING, J., FARAH, M., NAYFEH, T., MALANDRIS, K., MANOLOPOULOS, A., GINEX, P., HASAN, B., DUNNACK, H., ABD-RABU, R., RAJJOUR, M., PROKOP, L., MORGAN, R., MURAD, M. Targeted Therapy- and Chemotherapy-Associated Skin Toxicities: Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology nursing forum*, 47(5), E149–E160, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1188/20.ONF.E149-E160>. Acesso em: 03 mar. 2023.

DONG, S.; WANG, T.; ZHANG, J.; HE, Y.; XUE, W.; WU, Z.; YANG, D.; CAO, L.; HUANG, J.; LI, X.; ZHANG, P.; ZHENG, X.; JIA, W. Polymorphisms in TYMS for Prediction of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome in Chinese Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, v. 53, n. 3, p. 724–732, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8291172/pdf/crt-2020-457.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ELYASI, S.; HOSSEINI, S.; MOGHADAM, M.; ALEDAVOOD, S.; KARIMI, G. Effect of oral silymarin administration on prevention of radiotherapy induced mucositis: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 30(11): 1879–1885, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5704>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ELYASI, S.; SHOJAEE, F. 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. *Phytotherapy Research*, v. 31, n. 9, p. 1323–1329, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.5857>. Acesso em: 03 mar. 2023.

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 Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 30, n. 1, p. 117–125, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40199-022-00438-8>. Acesso em: 03 mar. 2023.

EMBASE. Embase - A biomedical research database. Disponível em: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ENDNOTE. EndNote | The best reference management tool. Disponível em: <https://endnote.com>. Acesso em: 03 mar. 2023.

FOSTER, E.; DEARDORFF, A. Open Science Framework (OSF). Journal of the Medical Library Association, v. 105, n. 2, p. 203–206, 2017. <https://doi.org/10.5195/jmla.2017.88>. Acesso em: 03 mar. 2023.

GERSTEN, O.; WILMOTH, J. The Cancer Transition in Japan since 1951. Demographic Research, v. 7, p. 271–306, 1 jul. 2002. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/4747111_The_Cancer_Transition_in_Japan_since_1951. Acesso em: 03 mar. 2023.

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. European journal of clinical pharmacology, 79(1), 15–38, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03434-8>. Acesso em: 03 mar. 2023.

GOMEZ, P.; LACOUTURE, M. Clinical Presentation and Management of Hand–Foot Skin Reaction Associated with Sorafenib in Combination with Cytotoxic Chemotherapy: Experience in Breast Cancer. The Oncologist, v. 16, n. 11, p. 1508–1519, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0115>. Acesso em: 03 mar. 2023.

GOOGLE SCHOLAR. About Google Scholar. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/intl/pt-BR/scholar/about.html>. Acesso em: 03 mar. 2023.

GRESSETT, S.; STANFORD, B.; HARDWICKE, F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. Journal of Oncology Pharmacy Practice, v. 12, n. 3, p. 131–141, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155206069242>. Acesso em: 03 mar. 2023.

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. PROSPERO 2020 CRD42020198404. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020198404. Acesso em: 03 mar. 2023.

HALEY, A.; CALAHAN, C.; GANDHI, M.; WEST, D.; RADEMAKER, A.; LACOUTURE, M. Skin care management in cancer patients: an evaluation of quality of life and tolerability. Supportive Care in Cancer, v. 19, n. 4, p. 545–554, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3061211/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HARTINGER, J.; VESELÝ, P.; NETÍKOVÁ, I.; MATOUŠKOVÁ, E.; PETRUŽELKA, L. The Protective Effect of Pyrimidine Nucleosides on Human HaCaT Keratinocytes Treated with 5-FU. Anticancer Research, v. 35, n. 3, p. 1303–1310, 2015. Disponível em: <https://ar.iijournals.org/content/35/3/1303.long>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HARTUNG, B.; THIEL, W.; RITZ-TIMME, S.; HÄUSSINGER, D.; ERHARDT, A. Hand-Foot Syndrome Induced Changes of the Palmar Epidermal Ridge Configurations during and

after Treatment with Capecitabine. *Legal Medicine*, v. 45, p. 101710, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2020.101710>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HASHEMIAN, F. Assessment of a topical nano formulation of tretinoin effect in the treatment of Hand-foot syndrome as a side effect of chemotherapeutic agents (Capecitabine, Fluorouracil, Doxorubicin, Docetaxel). [*S. l.: s. n.*]. Disponível em: <https://en.irct.ir/trial/3136>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HOFHEINZ, R.; GENCER, D.; SCHULZ, H.; STAHL, M.; HEGEWISCH-BECKER, S.; LOEFFLER, L.; KRONAWITTER, U.; BOLZ, G.; POTENBERG, J.; TAUCHERT, F.; AL-BATRAN, S.; SCHNEEWEISS, A. 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. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 22, p. 2444–2449, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.4587>. Acesso em: 03 mar. 2023.

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. *International Journal of Nanomedicine*, v. 16, p. 471–480, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJN.S280187>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HUANG, X.; CHEN, Y.; CHEN, W.; ZHANG, X.; WU, C.; WANG, Z.; WU, J. Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome: Prevention strategies for capecitabine-induced HFS. *International Journal of Cancer*, v. 142, n. 12, p. 2567–2577, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.31269>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HUESO, L.; SANMARTÍN, O.; NAGORE, E.; BOTELLA-ESTRADA, R.; REQUENA, C.; LLOMBART, B.; SERRA-GUILLÉN, C.; ALFARO-RUBIO, A.; GUILLÉN, C. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, v. 99, n. 4, p. 281–290, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731008746775>. Acesso em: 03 mar. 2023.

INOKUCHI, M. Clinical trial to assess the efficacy of adapalene for hand-foot syndrome (HFS) in patients of metastatic breast cancer): TACX Care Trial. [*S. l.*]: UMIN000011772, 2013. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012453. Acesso em: 03 mar. 2023.

JAGDISH, P.; KAUR, N.; KAPOOR, A.; MANDAVKAR, S.; RAMASWAMY, A.; OSTWAL, V. Development of a New Tool to Assess the Quality of Life of Patients with Hand-Foot Syndrome Receiving Capecitabine-Based Therapy: A Pilot Study. *South Asian Journal of Cancer*, v. 11, n. 01, p. 019–023, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735957>. Acesso em: 03 mar. 2023.

JATOI, A.; OU, F.; AHN, D.; ZEMLA, T.; LE-RADEMACHER, J.; BOLAND, P.; CIOMBOR, K.; JACOBS, N.; PASCHE, B.; CLEARY, J.; MCCUNE, J.; PEDERSEN, K.; BARZI, A.; CHIOREAN, E.; HEYING, E.; LENZ, H.; SLOAN, J.; GROTHEY, A.; LACOUTURE, M. Preemptive Versus Reactive Topical Clobetasol for Regorafenib-Induced Hand-Foot Reactions: A Preplanned Analysis of the ReDOS Trial. p. 9, 2021. Disponível em:

<https://profiles.wustl.edu/en/publications/preemptive-versus-reactive-topical-clobetasol-for-regorafenib-ind>. Acesso em: 03 mar. 2023.

JUNG, S.; SEHOULI, J.; CHEKEROV, R.; KLUSCHKE, F.; PATZELT, A.; FUSS, H.; KNORR, F.; LADEMANN, J. Prevention of palmoplantar erythrodysesthesia in patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®). *Supportive Care in Cancer*, v. 25, n. 11, p. 3545–3549, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3781-x>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KANBAYASHI, Y.; TAGUCHI, T.; ISHIKAWA, T.; TAKAYAMA, K. Predictors of capecitabine-induced hand-foot syndrome: a single-institution, retrospective study. [s.l.] In *Review*, 2022. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1606355/v1>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KAO, Y.; LO, C.; TU, Y.; UNG, C. Pharmacological prevention strategy for capecitabine-induced hand-foot syndrome: A network meta-analysis of randomized control trials. *Dermatologic therapy*, 35(10), e15774, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.15774>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KAUR, A.; WAHI, A.; KUMAR, B.; BHANDARI, A.; PRASAD, N. Milk thistle (*Silybum marianum*): a review. *Inter J Pharma Rese Develop* 3(2): 1–10, 2011. Disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/read/11591120/milk-thistle-silybum-marianum-a-review-ijprd>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KAUL, S; KAFFENBERGER, B; CHOI, J; KWATRA, S. Cutaneous adverse reactions of anticancer agents. *Dermatol Clin*, 37 (4):555–68, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.013>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KAYIKCI, E.; CAN, G. Henna Application in the Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome in Breast and Colorectal Cancer Patients. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, v. 28, n. 3, p. 299–311, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5152/FNJV.2020.19097>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KOMATSU, H.; YAGASAKI, K.; HIRATA, K.; HAMAMOTO, Y. Unmet Needs of Cancer Patients with Chemotherapy-Related Hand-Foot Syndrome and Targeted Therapy-Related Hand-Foot Skin Reaction: A Qualitative Study. *European Journal of Oncology Nursing*, v. 38, p. 65–69, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.12.001>. Acesso em: 03 mar. 2023.

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. *Przegląd lekarski*, v. 73, p. 460–464, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/325366985_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. Acesso em: 03 mar. 2023.

KUDERER, N.; DESAI, A.; LUSTBERG, M.; LYMAN, G. Mitigating acute chemotherapy-associated adverse events in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 19, 681–697, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00685-3>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KWAKMAN, J.; ELSHOT, Y.; PUNT, C.; KOOPMAN, M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncology Reviews*, v. 14, n. 1, p. 442, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232019/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LACOUTURE, M., WU, S., ROBERT, C., ATKINS, M., KONG, H., GUITART, J., GARBE, C., HAUSCHILD, A., PUZANOV, I., ALEXANDRESCU, D., ANDERSON, R. T., WOOD, L., DUTCHER, J. EVOLVING STRATEGIES FOR THE MANAGEMENT OF HAND–FOOT SKIN REACTION ASSOCIATED WITH THE MULTITARGETED Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib. *The Oncologist*, v. 13, n. 9, p. 1001–1011, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0131>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LACOUTURE, M.; SIBAUD, V.; GERBER, P.; VAN DEN HURK, C.; FERNÁNDEZ-PEÑAS, P.; SANTINI, D.; JAHN, F.; JORDAN, K. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *Annals of Oncology*, v. 32, n. 2, p. 157–170, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.005>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LADEMANN, J.; MARTSCHICK, A.; KLUSCHKE, F.; RICHTER, H.; FLUHR, J.; PATZELT, A.; JUNG, S.; CHEKEROV, R.; DARVIN, M.; HAAS, N.; STERRY, W.; ZASTROW, L.; SEHOULI, J. Efficient Prevention STRATEGY against the Development of a Palmar-Plantar Erythrodysesthesia during Chemotherapy. *Skin Pharmacology and Physiology*, v. 27, n. 2, p. 66–70, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000351801>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LAN, T.; TSOU, P.; TAM, K.; HUANG, T. Effect of Urea Cream on Hand-Foot Syndrome in Patients Receiving Chemotherapy: A Meta-analysis. *Cancer nursing*, 45(5), 378–386, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000001008>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LATIFYAN, S.; GENOT, M.; FERNEZ, B.; SCHARLL, M.; KLASTERSKY, J. Use of Low-Level Laser Therapy (LLLT) or Photobiomodulation (PBM) for the Management of the Hand-Foot Syndrome (HSF) or Palmo-Plantar Erythrodysesthesia (PPED) Associated with Cancer Therapy. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, n. 7, p. 3287–3290, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05099-z>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LEE, Y.; JUNG, Y.; KIM, J.; CHO, S.; KIM, D.; KIM, M.; KIM, H.; SEO, Y.; YOON, K.; HONG, Y.; LEE, J.; LEE, H.; YIM, H.; JANG, B.; JANG, E.; JANG, J.; HWANG, S. Effect of urea cream on sorafenib-associated hand–foot skin reaction in patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter, randomised, double-blind controlled study. *European Journal of Cancer*, v. 140, p. 19–27, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.012>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LEVINE, L.; MEDENICA, M.; LORINCZ, A.; SOLTANI, K.; RAAB, B.; MA, A. Distinctive Acral Erythema Occurring During Therapy for Severe Myelogenous Leukemia. *Archives of Dermatology*, v. 121, n. 1, p. 102–104, 1985.

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/545741>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LI, M.; CHEN, J.; LIU, S.; SUN, X.; XU, H.; GAO, Q.; CHEN, X.; XI, C.; HUANG, D.; DENG, Y.; ZHANG, F.; GAO, S.; QIU, S.; TAO, X.; ZHAI, J.; WEI, H.; YAO, H.; CHEN, W. Spermine-Related DNA Hypermethylation and Elevated Expression of Genes for Collagen Formation are Susceptible Factors for Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome in Chinese Colorectal Cancer Patients. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.746910>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LIAN, S; ZHAO, Q; ZHANG, Y; ZHANG, X. Pyridoxine (vitamin B6) for prevention of hand-foot syndrome caused by antineoplastic drugs: a meta-analysis. PROSPERO 2020 CRD42020195917. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020195917. Acesso em: 03 mar. 2023.

LIEN, R.; TUNG, H.; WU, S.; HU, S. H.; 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*, v. 5, n. 7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1532>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LILACS. LILACS. Disponível em: <https://lilacs.bvsalud.org>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LIN, S.; LU, S.; CHEN, P.; JENG, L.; CHEN, S.; HU, C.; YANG, S.; LE BERRE, M.; LIU, X.; MITCHELL, D.; PRINS, K.; GREVEL, J.; PEÑA, C.; MEINHARDT, G. HATT: a phase IV, single-arm, open-label study of sorafenib in Taiwanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology International*, v. 11, n. 2, p. 199–208, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9774-x>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LIVIVO. LIVIVO - Help - About LIVIVO. Disponível em: <https://www.livivo.de/app/misc/help/about>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LOKICH, J.; MOORE, C. Chemotherapy-Associated Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, v. 101, n. 6, p. 798–800, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-6-798>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LOU, Y.; WANG, Q.; ZHENG, J.; HU, H.; LIU, L.; HONG, D.; ZENG, S. Possible Pathways of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome. *Chemical research in toxicology*, 29(10), 1591–1601, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00215>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LU, W.; HUANG, Z.; CHEN, S.; LV, H.; CHEN, X.; LEI, J.; KE, C.; HONG, C.; WEI, Y.; SU, R.; CHEN, R.; SUN, Z.; YANG, P.; TAN, X.; LIU, H. The effectiveness of EVOSKIN®Palm and sole moisturizing cream in treating capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized double-blind clinical trial. *Annals of Palliative Medicine*, v. 10, n. 3, p. 3009–3017, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/apm-21-61>. Acesso em: 03 mar. 2023.

MACEDO, L.; LIMA, J.; DOS SANTOS, L.; SASSE, A. Prevention Strategies for Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Randomised Trials. *Supportive Care in Cancer*, 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-014-2129-z>. Acesso em: 03 mar. 2023.

MANCHEN, E.; ROBERT, C.; PORTA, C. Management of Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hand-Foot Skin Reaction: Viewpoints from the Medical Oncologist, Dermatologist, and Oncology Nurse. *The Journal of Supportive Oncology*, v. 9, n. 1, p. 13–23, 2011. Disponível em: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/management-of-tyrosine-kinase-inhibitor-induced-hand-foot-skin-re>. Acesso em: 03 mar. 2023.

MCLELLAN, B.; CIARDIELLO, F.; LACOUTURE, M. E.; SEGAERT, S.; VAN CUTSEM, E. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Annals of Oncology*, v. 26, n. 10, p. 2017–2026, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv244>. Acesso em: 03 mar. 2023.

MILLER, K.; GORCEY, L.; MCLELLAN, B. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 71, n. 4, p. 787–794, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.019>. Acesso em: 03 mar. 2023.

MS, B. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2023.

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. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, v. 40, n. 3, p. 257–262, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15569527.2021.1940194>. Acesso em: 03 mar. 2023.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0. NCI, NIH, DHHS. November 27, 2017. NIH publication. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Acesso em: 03 mar. 2023.

NAYAK, B.; ISITOR, G.; DAVIS, E.; PILLAI, G. The Evidence Based Wound Healing Activity of *Lawsonia Inermis* Linn. *Phytotherapy Research*, v. 21, n. 9, p. 827–831, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2181>. Acesso em: 03 mar. 2023.

NEGRI, F.; PORTA, C. Urea-Based Cream to Prevent Sorafenib-Induced Hand-and-Foot Skin Reaction: Which Evidence?. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(28), 3219–3220, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6417>. Acesso em: 03 mar. 2023.

NEGRI, F.; DE GIORGI, A.; BOZZETTI, C.; SQUADRILLI, A.; PETRONINI, P.; LEONARDI, F.; BISOGNO, L.; GAROFANO, L. Fingerprint Change: Not Visible, But Tangible. *Journal of Forensic Sciences*, v. 62, n. 5, p. 1372–1373, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13422>. Acesso em: 03 mar. 2023.

OSTWAL, V.; KAPOOR, A.; MANDAVKAR, S.; CHAVAN, N.; GUPTA, T.; MIRANI, J.; SAKLANI, A.; DESOUZA, A.; MURUGAN, K.; NASHIKKAR, C.; GUPTA, S.; RAMASWAMY, A. Effect of a Structured Teaching Module Including Intensive Prophylactic Measures on Reducing the Incidence of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: Results of a Prospective Randomized Phase III Study. *The Oncologist*, v. 25, n. 12, p. e1886–e1892, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0698>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PANDY, J.; FRANCO, P.; LI, R. Prophylactic strategies for hand-foot syndrome/skin reaction associated with systemic cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer*, v. 30, n. 11, p. 8655–8666, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07175-3>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PANDY, J.; BANEZ, J.; FRANCO, P. Prophylactic Effect of Urea-Based Cream and Celecoxib on Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome: A Systematic Review and Metaanalysis. PROSPERO 2021 CRD42021275651. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021275651. Acesso em: 03 mar. 2023.

PEREIRA, P.; PEDROSO, R.; RIBEIRO, M. Identificação, Prevenção e Tratamento da Síndrome Mão-Pé Induzida por Quimioterapia: Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 65, n. 4, 2019. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/363>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PETERS, M.; GODFREY, C.; KHALIL, H.; MCINERNEY, P.; PARKER, D.; SOARES, C. B. Guidance for Conducting Systematic Scoping Reviews. *JBIE Evidence Implementation*, v. 13, n. 3, p. 141–146, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/ijebh/Fulltext/2015/09000/Guidance_for_conducting_systematic_scoping_reviews.5.aspx. Acesso em: 03 mar. 2023.

PETERS, M.; MARNIE, C.; TRICCO, A.; POLLOCK, D.; MUNN, Z.; ALEXANDER, L.; MCINERNEY, P.; GODFREY, C. M.; KHALIL, H. Updated Methodological Guidance for the Conduct of Scoping Reviews. *JBIE Evidence Synthesis*, v. 18, n. 10, p. 2119–2126, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PEUVREL, L.; DRÉNO, B. Dermatological Toxicity Associated with Targeted Therapies in Cancer: Optimal Management. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 15, n. 5, p. 425–444, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0088-2>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PHILIP, J.; MADHUMITHA, G.; MARY, S. Free Radical Scavenging and Reducing Power of Lawsonia Inermis L. Seeds. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 4, n. 6, p. 457–461, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764511601259?via%3Dihub>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PRISMA. PRISMA 2020 flow diagram. Disponível em: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma-scr/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PRO-QUEST. ProQuest | Databases, eBooks and Technology for Research. Disponível em: <https://about.proquest.com/en/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PUBMED. PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RAMASUBBU, M.; MAJI, S.; PADHAN, M.; MAITI, R.; HOTA, D.; MAJUMDAR, S.; SRINIVASAN, A. Chemotherapy-induced hand foot syndrome: comparative efficacy and safety of pharmacological prophylaxis - systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ supportive & palliative care*, spcare-2022-004011. Advance online publication, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/spcare-2022-004011>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RAYYAN. Rayyan – Intelligent Systematic Review - Rayyan. Disponível em: <https://www.rayyan.ai/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

REAM, E; HUGHES, A; COX, A; SKARPARIS, K; RICHARDSON, A; PEDERSEN, V; WISEMAN, T; FORBES, A; BRYANT, A. Telephone interventions for symptom management in adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD007568. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007568>. Acesso em: 03 mar. 2023.

REN, Z.; ZHU, K.; KANG, H.; LU, M.; QU, Z.; LU, L.; SONG, T.; ZHOU, W.; WANG, H.; YANG, W.; WANG, X.; YANG, Y.; SHI, L.; BAI, Y.; GUO, X.; YE, S. Randomized Controlled Trial of the Prophylactic Effect of Urea-Based Cream on Sorafenib-Associated Hand-Foot Skin Reactions in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 8, p. 894–900, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.9651>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RICHARDSON, B.; LIN, J.; BUCHWALD, Z.; BAI, J. Skin Microbiome and Treatment-Related Skin Toxicities in Patients With Cancer: A Mini-Review. *Frontiers in oncology*, 12, 924849, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.924849>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RICHARDSON, W.; WILSON, M.; NISHIKAWA, J.; HAYWARD, R. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club*, v. 123, n. 3, p. A12, 1995. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ACPJC-1995-123-3-A12>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RITTER, J; FLOWER, R; HENDERSON, G; LOKE, Y; MACEWAN, D; RANG, H. *Pharmacology*. 9th Edition - November 4, 2018. Disponível em: https://www.academia.edu/44387934/RANG_and_DALES_Pharmacology_9th_edition_TRU_E_PDF. Acesso em: 03 mar. 2023.

RODRÍGUEZ-GARZOTTO, A.; IGLESIAS-DOCAMPO, L.; DÍAZ-GARCÍA, C.; RUPPEN, I.; XIMÉNEZ-EMBÚN, P.; GÓMEZ, C.; RODRÍGUEZ-PERALTO, J.; DE FRUTOS, J.; LOPEZ-MARTIN, J.; GRÁVALOS, C.; CORTÉS-FUNES, H.; AGULLÓ-ORTUÑO, M. 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. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, v. 14, p. 175883592210869, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/17588359221086911>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RUEGG, T.; MORSE, J.; YECHIELI, R. Nurse-Delivered Telephone Intervention to Reduce Oral Mucositis and Prevent Dehydration. *Oncology nursing forum*, 48(2), 242–256, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1188/21.ONF.242-256>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RUIZ-PINTO, S.; PITA, G.; MARTÍN, M.; NUÑEZ-TORRES, R.; CUADRADO, A.; SHAHBAZI, M.; CARONIA, D.; KOJIC, A.; MORENO, L.; DE LA TORRE-MONTERO, J.; LOZANO, M.; LÓPEZ-FERNÁNDEZ, L.; RIBELLES, N.; GARCÍA-SAENZ, J.; ALBA, E.; MILNE, R.; LOSADA, A.; PÉREZ-MORENO, M.; BENÍTEZ, J.; GONZÁLEZ-NEIRA, A. Regulatory CDH4 Genetic Variants Associate With Risk to Develop Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 109, n. 2, p. 462–470, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.2013>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SAADET, E.; TEK, I. Evaluation of chemotherapy-induced cutaneous side effects in cancer patients. *International journal of dermatology*, 61(12), 1519–1526, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijd.16361>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SANCHES, R.; SANTOS, F. Hand-Foot Syndrome in cancer patients: concepts, assessment and management of symptoms. *Applied Cancer Research*, v. 35, n. 2, p. 5, 2015. 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). Acesso em: 03 mar. 2023.

SANTHOSH, A.; KUMAR, A.; PRAMANIK, R.; GOGIA, A.; PRASAD, C.; GUPTA, I.; GUPTA, N.; CHEUNG, W.; PANDEY, R.; SHARMA, A.; BATRA, A. Randomized double-blind, placebo-controlled study of topical diclofenac in the prevention of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine (the D-TORCH study). *Trials*, v. 23, n. 1, p. 420, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06353-2>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SCONTRE, V.; MARTINS, J.; DE MELO SETTE, C.; MUTTI, H.; CUBERO, D.; FONSECA, F.; DEL GIGLIO, A. Curcuma longa (Turmeric) for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Pilot Study. *Journal of Dietary Supplements*, v. 15, n. 5, p. 606–612, 3 set. 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19390211.2017.1366387?journalCode=ijds2>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SCOPUS. Why I wouldn't want to be without Scopus. Disponível em: <https://www.elsevier.com/connect/editors-update/An-editors-story>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SHAYEGANMEHR, D.; RAMEZANNIA, F.; GHARIB, B.; REZAEILAAL, A., SHAHI, F., JAFARIAZAR, Z., & AFSHAR, M. Pharmaceutical and clinical studies of celecoxib topical hydrogel for management of chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 10.1007/s00210-022-02339-8. Advance online publication, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02339-8>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SHINOHARA, N.; NONOMURA, N.; ETO, M.; KIMURA, G.; MINAMI, H.; TOKUNAGA, S.; NAITO, S. 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. *Annals of Oncology*, v. 25, n. 2, p. 472–476, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt541>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SIBAUD, V.; DALENC, F.; CHEVREAU, C.; ROCHÉ, H.; DELORD, J.; MOUREY, L.; LACAZE, J.; RAHHALI, N.; TAÏEB, C. HFS-14, a Specific Quality of Life Scale Developed for Patients Suffering from Hand-Foot Syndrome. *The Oncologist*, v. 16, n. 10, p. 1469–1478, 1 out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0033>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SKUBITZ, K.; LINDGREN, B.; DOMINGO-MUSIBAY, E.; CHENG, E. Prospective Trial of Monocyte Count as a Biomarker of Hand-Foot Syndrome Among Patients With Soft Tissue Sarcomas Treated With Pegylated Liposomal Doxorubicin and Ifosfamide. *Cureus*, v. 14, n. 4, 2022. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/91734-prospective-trial-of-monocyte-count-as-a-biomarker-of-hand-foot-syndrome-among-patients-with-soft-tissue-sarcomas-treated-with-pegylated-liposomal-doxorubicin-and-ifosfamide>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SPECK, R.; LENDERKING, W.; SHAW, J. Integrating the patient voice with clinician reports to identify a hepatocellular carcinoma-specific subset of treatment-related symptomatic adverse events. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, v. 2, n. 1, p. 35, 22, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0063-4>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SPENCE, R; JONHSTON, P. *Oncology*; Jonhston, P. G., ed; Oxford University Press: Oxford, 2001, ISBN: 9780192629821, p. 1-14, 121-132.

SUH, H.; FLÓREZ, Á.; SACRISTÁN, V.; RODRÍGUEZ MARTINEZ, Á.; FERNÁNDEZ, F.; VILANOVA-TRILLO, L.; CONSTENLA, M.; PEREIRO, M. Cutaneous Adverse Events in Patients Receiving Anticancer Therapy in a Tertiary Hospital Setting: The Old and the New. *International Journal of Dermatology*, v. 60, n. 2, p. 208–216, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijd.15081>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SUSSER, W.; WHITAKER-WORTH, D.; GRANT-KELS, J. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 40(3), 367–400, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70488-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70488-3). Acesso em: 03 mar. 2023.

TAGUCHI, T. 2014. A phase II trial of uracil ointment for the prevention of capecitabine induced hand-foot syndrome (HFS): TACX Care Trial. [S. l.]:UMIN000013098, 2014. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015275. Acesso em: 03 mar. 2023.

TARCHA, F. Hydration Based on Thoitaine, Aloe Vera and Calendula, in the Prevention of Hand-Foot Syndrome in Patients Using Capecitabine: TACX Care Trial. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2021. Clinical trial registration NCT04833998. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04833998>

TRICCO, A.; LILLIE, E.; ZARIN, W.; O'BRIEN, K.; COLQUHOUN, H.; LEVAC, D.; MOHER, D.; D.J. PETERS, M.; HORSLEY, T.; WEEKS, L.; HEMPEL, S.; AKL, E.; CHANG, C.; MCGOWAN, J.; STEWART, L.; HARTLING, L.; ALDCROFT, A.; WILSON, M.; GARRITTY, C.; LEWIN, S.; GODFREY, C.; MACDONALD, M.; LANGLOIS, E.; SOARES-WEISER, K.; MORIARTY, J.; CLIFFORD, T.; TUNÇALP, Ö.; STRAUS, S. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, *Annals of Internal Medicine*. 169:467–473, 2018.

doi: 10.7326/M18-0850. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M18-0850>. Acesso em: 03 mar. 2023.

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. PROSPERO 2022 CRD42022340121. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022340121. Acesso em: 03 mar. 2023.

WATTS, K.; WILLS, C.; MADI, A.; PALLES, C.; MAUGHAN, T.; KAPLAN, R.; AL-TASSAN, N.; KERR, R.; KERR, D.; HOULSTON, R.; ESCOTT-PRICE, V.; CHEADLE, J. Genetic Variation in ST6GAL1 Is a Determinant of Capecitabine and Oxaliplatin Induced Hand-Foot Syndrome. *International Journal of Cancer*, v. 151, n. 6, p. 957–966, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.34046>. Acesso em: 03 mar. 2023.

WEB OF SCIENCE. Trusted publisher-independent citation database - Web of Science Group. Disponível em: <https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/web-of-science>. Acesso em: 03 mar. 2023.

WEBSTER-GANDY, J.; HOW, C.; HARROLD, K. Palmar–Plantar Erythrodysesthesia (PPE): A Literature Review with Commentary on Experience in a Cancer Centre. *European Journal of Oncology Nursing*, v. 11, n. 3, p. 238–246, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2006.10.004>. Acesso em: 03 mar. 2023.

WILLIAMS, L.; GINEX, P.; EBANKS, G.; JR; GANSTWIG, K.; CICCOLINI, K.; KWONG, B.; ROBISON, J; SHELTON, G; STRELO, J; WILEY, K; MALONEY, C; MORIARTY, K.; VRABEL, M.; MORGAN, R. ONS Guidelines™ for Cancer Treatment–Related Skin Toxicity. *Oncology Nursing Forum*, v. 47, n. 5, p. 539–556, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1188/20.ONF.539-556>. Acesso em: 03 mar. 2023.

WOLF, S.; QIN, R.; MENON, S.; ROWLAND, K.; THOMAS, S.; DELAUNE, R.; CHRISTIAN, D.; PAJON, E.; SATELE, D.; BERENBERG, J.; LOPRINZI, C. 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. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 35, p. 5182–5187, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.1431>. Acesso em: 03 mar. 2023.

WOOD, L.; LEMONT, H.; JATOI, A.; LACOUTURE, M.; ROBERT, C.; KEATING, K.; ANDERSON, R. Practical considerations in the management of hand-foot skin reaction caused by multikinase inhibitors. *Community Oncology*, v. 7, n. 1, p. 23–29, 2010. Disponível em: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/practical-considerations-in-the-management-of-hand-foot-skin-reac>. Acesso em: 03 mar. 2023.

YAMAMOTO, K.; NISHIYAMA, S.; KUNISADA, M.; IIDA, M.; ITO, T.; IOROI, T.; MAKIMOTO, H.; OMURA, T.; HARADA, K.; FUJISAWA, M.; NISHIGORI, C.; YANO, I. 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). *The oncologist*, 27(5), e384–e392, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab067>. Acesso em: 03 mar. 2023.

YAP, Y.; KWOK, L.; SYN, N.; CHAY, W.; CHIA, J.; THAM, C.; WONG, N.; LO, S.; DENT, R.; TAN, S.; MOK, Z.; KOH, K.; TOH, H.; KOO, W.; LOH, M.; NG, R.; CHOO, S.; SOONG, R. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 3(11), 1538–1545, 2017. Disponível em:

<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1269>. Acesso em: 03 mar. 2023.

YANG, J.; QIAO, L.; ZENG, Z.; WANG, J.; ZHU, T.; WEI, J.; WU, M.; YE, S.; HUANG, X.; MA, D.; LIU, R.; GAO, Q. The Role of the ATM/Chk/P53 Pathway in Mediating DNA Damage in Hand-Foot Syndrome Induced by PLD. *Toxicology Letters*, v. 265, p. 131–139, 2017. DISPONÍVEL EM: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.11.024>. Acesso em: 03 mar. 2023.

YUCEL, I.; GUZIN, G. Topical Henna for Capecitabine Induced Hand–Foot Syndrome. *Investigational New Drugs*, v. 26, n. 2, p. 189–192, 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-007-9082-3>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ZHANG, R.; WU, X.; LU, S.; PAN, Z.; WAN, D.; CHEN, G. The effect of COX-2 inhibitor on capecitabine-induced hand-foot syndrome in patients with stage II/III colorectal cancer: a phase II randomized prospective study. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 137(6), 953–957, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0958-9>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ZHANG, S.; ZHAO, W.; ZHANG, M. Nursing Care of Severe Hand Foot Syndrome Caused by the Oral Anti-Tumour Drug Xeloda: A Case Study. *WCET Journal*, v. 42, n. 1, mar. 2022. Disponível em: <https://journals.cambridgemedica.com.au/wcetcn/volume-42-number-1/nursing-care-severe-hand-foot-syndrome-caused-oral-anti-tumour-drug-xeloda-case-study>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ZHAO, C.; CHEN, J.; YU, B.; WU, X.; DAI, C.; ZHOU, C.; CHEN, X. Effect of modified Taohongsiwu decoction on patients with chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, v. 34, n. 1, p. 10–14, 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(14\)60047-9](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(14)60047-9). Acesso em: 03 mar. 2023.

ZHAO, J.; ZHANG, X.; CUI, X.; WANG, D.; ZHANG, B.; BAN, L. Loss of Fingerprints as a Side Effect of Capecitabine Therapy: Case Report and Literature Review. *Oncology Research*, v. 28, n. 1, p. 103–106, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851501/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ZUEHLKE, R. Erythematous Eruption of the Palms and Soles Associated with Mitotane Therapy. *Dermatology*, v. 148, n. 2, p. 90–92, 1974. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/251603>. Acesso em: 03 mar. 2023.

Apêndices

9 APÊNDICES

APÊNDICE A Instrumentos de coleta de dados das características descritivas dos artigos incluídos. Brasília, DF, Brasil, 2023.

GRUPO I: Revisões sistemáticas e Ensaios clínicos randomizados e não-randomizados								
Características do Estudo			Características da População/Contexto				Características da Intervenção (Conceito)	Resultados Principais
Autor Ano País	Delineamento	Objetivo	Amostra	Tipo Câncer	QT	Escala SMP	Intervenção	

GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e <i>guidelines</i>				
Características do Estudo			Características da Intervenção (Conceito)	Resultados Principais
Autor Ano País	Delineamento	Objetivo	Intervenção	

APÊNDICE B Estudos excluídos da revisão (n= 74) com as suas justificativas e referências. Brasília, DF, Brasil, 2023.

Nº do Estudo	Autor, Ano	Justificativa para Exclusão
1	Richardson et al, 2022	A
2	Zheng et al, 2021	A
3	Lian et al, 2020	A
4	Bun et al, 2018	A
5	Latifyan et al, 2018	A
6	Kruglova et al, 2016	A
7	Lee et al, 2016	A
8	Jo et al, 2014	A
9	McCarthy et al, 2014	A
10	Braik et al, 2014	A
11	Grenon, 2013	A
12	Yoshimoto et al, 2009	A
13	Hueso et al, 2008	A
14	Xie Y et al, 2022	B
15	Stavrinou et al, 2021	B
16	Sato et al, 2020	B
17	Wang et al, 2020	B
18	Yu et al, 2020	B
19	Tian et al, 2017	B
20	Lademann et al, 2014	B
21	Templeton et al, 2014	B
22	Hayashi, 2013	B
23	Li et al, 2013	B
24	Son et al, 2009	B
25	Kern et al, 2007	B
26	Nagore et al, 2000	B
27	Lopez et al, 1999	B
28	Said et al, 2022	F
29	Batra et al, 2021	G
30	Charalambous et al, 2017	G
31	Lou et al, 2015	G
32	Hu B, 2022	H
33	Ai et al, 2019	H
34	Manchen et al, 2011	I
35	Damsin et al, 2019	J
36	Limura et al, 2022	K
37	Nair, 2022	K
38	Panwar, 2022	K
39	Santhosh et al, 2022	K
40	Batra et al, 2021	K
41	Tarcha, 2021	K
42	Zenda et al, 2020	K
43	Lacouture, 2019	K
44	Jatoi et al, 2019	K
45	Rasta, 2019	K
46	Ryu, 2018	K

47	Hashemian, 2017	K
48	Elyasi, 2017	K
49	Lou, 2016	K
50	Shahi, 2015	K
51	Lin, 2013	K
52	Charalambous, 2012	K
53	Gencer, 2012	K
54	Euctr et al, 2011	K
55	Cantrell, 2010	K
56	Petros, 2009	K
57	Ruhstaller, 2009	K
58	Hoffmann-La Roche, 2008	K
59	Rugo, 2008	K
60	Loprinzi, 2006	K
61	Abdelalim et al, 2020	L
62	Hartinger et al, 2015	L
63	Fujii et al, 2008	L
64	Chen et al, 2021	M
65	Chen et al, 2020	M
66	Yingjia et al, 2019	M
67	Nishizawa, 2018	M
68	Kobayashi et al, 2014	M
69	Taguchi, 2014	M
70	Inokuchi, 2013	M
71	Komatsubara, 2009	M
72	Wang et al, 2007	M
73	Karimi et al, 2019	N
74	Fabbrocini et al, 2018	N

A = Intervenção não-tópica; B = Tratamento para SMP (\geq grau II); C = Crianças e/ou adolescentes; D = Não tratamento com antineoplásico (quimioterapia/terapia-alvo); E = Estudos qualitativos; F = Cartas; G = Resumos de congresso; H = Opinião de especialistas; I = Capítulo de livro; J - Estudo de caso; K = Protocolos/projetos de estudo; L = Estudos pré-clínicos/*In-Vitro*; M = Linguagem não Latino-Romana; N = Terceiro ciclo (ou mais) de tratamento antineoplásico

ABDELALIM, L. R.; ELNAGGAR, Y. S. R.; ABDALLAH, O. Y. Oleosomes Encapsulating Sildenafil Citrate as Potential Topical Nanotherapy for Palmar Plantar Erythrodysesthesia with High Ex vivo Permeation and Deposition. *AAPS PharmSciTech*, v. 21, n. 8, p. 310, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01862-2>. Acesso em: 03 mar. 2023.

AI, L.; XU, Z.; YANG, B.; HE, Q.; LUO, P. Sorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, mechanism, prevention, and management. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 12, n. 12, p. 1121–1127, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1689122>. Acesso em: 03 mar. 2023.

BATRA, A.; SANTOSH, A. P.; PRAMANIK, R.; GOGIA, A.; PANDEY, R. M.; KUMAR, akash; SHARMA, A. Randomized double-blind, placebo-controlled study of topical diclofenac in prevention of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine. *Journal of Clinical Oncology*, v. 39, n. 15_suppl, p. TPS12135–TPS12135, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS12135. Acesso em: 03 mar. 2023.

BATRA, A. A study of topical diclofenac gel to prevent hand foot syndrome due to capecitabine in breast and gastrointestinal cancers: TACX Care Trial. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2021. Clinical trial registration. Disponível em: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=51627>. Acesso em: 03 mar. 2023.

BRAIK, T.; YIM, B.; EVANS, A.; KASSEM, M.; MULLANE, M.; LAD, T.; HUSSEIN, L.; CLEVELAND, B.; MCDUNN, S. Randomized trial of vitamin B6 for preventing hand-foot syndrome from capecitabine chemotherapy. *The Journal of Community and Supportive Oncology*, v. 12, n. 2, p. 65–70, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.12788/jcso.0017>. Acesso em: 03 mar. 2023.

BUN, S.; YUNOKAWA, M.; TAMAKI, Y.; SHIMOMURA, A.; SHIMOI, T.; KODAIRA, M.; SHIMIZU, C.; YONEMORI, K.; FUJIWARA, Y.; MAKINO, Y.; TERAKADO, H.; TAMURA, K. Symptom management: the utility of regional cooling for hand-foot syndrome induced by pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Supportive Care in Cancer*, v. 26, n. 7, p. 2161–2166, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4054-z>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CANTRELL, J. A Phase 1-2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Profile of 0.1% Uracil Topical Cream (UTC) in the Prevention of Hand-Foot Syndrome (HFS) in Patients With Metastatic Breast Cancer Treated With Capecitabine. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2010. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100463>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CHARALAMBOUS, D. A. A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Lawsonia Inermis on Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Induced by Capecitabine and/or Pegylated Liposomal Doxorubicin. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2012. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751893>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CHARALAMBOUS, A.; ASTRAS, G.; STAVRINO, M.; PAIKOUSIS, L. Effectiveness of lawsonia inermis (henna) for the management of palmar-plantar erythrodysesthesia: preliminary results from a randomised controlled trial. *Supportive care in cancer*, 25(2), S245, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3704-x>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CHEN, J. Efficacy of Aspirin Combined with Urea Ointment in Preventing Hand-Foot Syndrome Caused by Capecitabine. *FARMÁCIA ANTI-TUMOR*, vol 11, 2021. Doi 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.01.19. Disponível em: <http://www.chinadoi.cn/portal/mr.action?doi=10.3969/j.issn.2095-1264.2021.01.19>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CHEN, X.; JIANG, Y.; ZHANG, Y.; DAI, W.; FAN, R.; WENG, X.; HE, P.; YAN, F.; GUO, Y. Effect of ozone oil for prevention and treatment of sorafenib-induced hand-foot skin reactions: a randomized controlled trial. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University*, v. 40, n. 10, p. 1488–1492, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.10.15>. Acesso em: 03 mar. 2023.

DAMSIN, T.; COLLIGNON, J.; LEBAS, E.; LIBON, F.; DEZFOULIAN, B.; NIKKELS, A. F. Treatment of mucocutaneous toxicity of target therapy in oncology. *Revue Medicale De*

Liege, v. 74, n. 1, p. 7–14, 2019. Disponível em: <https://rmlg.uliege.be/article/3078?lang=en>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ELYASI, S.; TAFAGHODI, M. Evaluation of efficacy of topical formulation of silymarin in prevention and management of hand-foot syndrome induced by capecitabine in patients with gastrointestinal malignancies. *TACX Care Trial*. [S. l.]: IRCT2016110730621N1, 2017. Disponível em: <https://en.irct.ir/trial/24268>. Acesso em: 03 mar. 2023.

EUCTR, D. A clinical study to investigate the safety and efficacy of ATH008 cream in the treatment of the hand-foot syndrome (Palmar-Plantar Erythrodysesthesia – PPES) caused by chemotherapy with capecitabine: *TACX Care Trial*. [S. l.]: EUCTR2010-022439-12-DE, 2011. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010%E2%80%90022439%E2%80%9012-DE>. Acesso em: 03 mar. 2023.

FABBROCINI, G.; CRISTAUDO, A.; IONESCU, M.-A.; PANARIELLO, L.; ROBERT, G.; PELLICANO, M.; AYALA, F. Topical non-occlusive polymers in hand-foot syndrome. *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana Di Dermatologia E Sifilografia*, v. 153, n. 2, p. 165–171, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05709-1>

FUJII, C.; ANAMI, S.; FUJINO, M.; YASUI, Y.; FUJITA, M.; INOUE, M.; NAKAYAMA, T.; KAMIGAKI, S.; TATSUTA, M.; FURUKAWA, H. Management of hand-foot syndrome in patient treated with capecitabine. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, v. 35, n. 8, p. 1357–1360, 2008. Disponível em: <https://www.pieronline.jp/content/article/0385-0684/35080/1357>. Acesso em: 03 mar. 2023.

GENCER, D. A Randomized, Open-label Phase III Trial of Mapisal® Versus an Urea Hand-foot Cream as Prophylaxis for Capecitabine-induced Hand-foot Syndrome in Patients With Gastrointestinal Tumors or Breast Cancer. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2012. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01626781>. Acesso em: 03 mar. 2023.

GRENON, N. N. Managing Toxicities Associated With Antiangiogenic Biologic Agents in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Number 4 / August 2013*, v. 17, n. 4, p. 425–433, 1969. Disponível em: <https://doi.org/10.1188/13.CJON.425-433>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HARTINGER, J.; VESELÝ, P.; NETÍKOVÁ, I.; MATOUŠKOVÁ, E.; PETRUŽELKA, L. The Protective Effect of Pyrimidine Nucleosides on Human HaCaT Keratinocytes Treated with 5-FU. *Anticancer Research*, v. 35, n. 3, p. 1303–1310, 2015. Disponível em: <https://ar.iijournals.org/content/35/3/1303.long>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HASHEMIAN, F. Assessment of a topical nano formulation of tretinoin effect in the treatment of Hand-foot syndrome as a side effect of chemotherapeutic agents (Capecitabine, Fluorouracil, Doxorubicin, Docetaxel): *TACX Care Trial*. [S. l.]: IRCT201707163106N33, 2017. Disponível em: <https://en.irct.ir/trial/3136>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HAYASHI, A. Clinical application of shiunko for dermal complications related to cancer treatment. [S. l.]: *和漢医薬学会*, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.11339/jtm.30.27>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HOFFMANN-LA ROCHE. A Randomized, Open Label Study Comparing the Efficacy of Topical Corticosteroids or Bepantol in the Prophylaxis of Hand-foot Syndrome in Patients Receiving Oral Xeloda for Treatment of Metastatic Breast Cancer or Colorectal Cancer. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2008. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00661102>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HU, B; DU, F; XU, P. Progress in TCM Treatment of Chemotherapy-induced Hand-foot Syndrome in Malignant Tumors. *Frontiers in Medical Science Research* ISSN 2618-1584 Vol. 4, Issue 7: 52-56, 2022. Disponível em: <https://francispress.com/uploads/papers/oAln0pqTy03ulqpK4vsejiMQw1M91rjUj3VuIIVr.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2023.

HUESO, L.; SANMARTÍN, O.; NAGORE, E.; BOTELLA-ESTRADA, R.; REQUENA, C.; LLOMBART, B.; SERRA-GUILLÉN, C.; ALFARO-RUBIO, A.; GUILLÉN, C. Chemotherapy-induced acral erythema: a clinical and histopathologic study of 44 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, v. 99, n. 4, p. 281–290, 2008. Disponível em: <https://www.actasdermo.org/es-chemotherapy-induced-acral-erythema-a-clinical-articulo-S157821900870252X>. Acesso em: 03 mar. 2023.

INOKUCHI, M. Clinical trial to assess the efficacy of adapalene for hand-foot syndrome (HFS) in patients of metastatic breast cancer): TACX Care Trial. [S. l.]: UMIN000011772, 2013. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012453. Acesso em: 03 mar. 2023.

JATOI, A.; OU, F. S.; AHN, D. H.; ZEMLA, T. J.; LE-RADEMACHER, J. G.; BOLAND, P.; CIOMBOR, K. K.; JACOBS, N. L.; PASCHE, B.; CLEARY, J. M.; MCCUNE, J. S.; PEDERSEN, K. S.; BARZI, A.; CHIOREAN, E. G.; HEYING, E. N.; LENZ, H. J.; SLOAN, J. A.; GROTHEY, A.; LACOUTURE, M. E.; BEKAI-SAAB, T. Preemptive versus reactive topical clobetasol for regorafenib-induced hand-foot reactions: Results from the ReDOS trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 37, n. 15_suppl, p. 11586–11586, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11586. Acesso em: 03 mar. 2023.

JO, S. J.; SHIN, H.; JO, S.; KWON, O.; MYUNG, S.-K. Prophylactic and therapeutic efficacy of pyridoxine supplements in the management of hand-foot syndrome during chemotherapy: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 40, n. 3, p. 260–270, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ced.12538>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KARIMI, E.; GHARIB, B.; ROSTAMI, N.; NAVIDPOUR, L.; AFSHAR, M. Clinical efficacy of a topical polyherbal formulation in the management of fluorouracil -associated hand-foot syndrome. *Journal of Herbal Medicine*, v. 17–18, p. 100270, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100270>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KERN, E.; SCHMIDINGER, M.; LOCKER, G. J.; KOPP, B. Management des Capecitabin induzierten Hand-Fuß-Syndroms durch lokale Phytotherapie. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, v. 157, n. 13, p. 337–342, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10354-007-0435-5>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KOBAYASHI, M; ODANAKA, M; SUZUKI, S; FUNASAKI, H; TAKAHASHI, H; SHIMIZU, R; MITSUNAGA, S; IKEDA, K; ICHIDA, Y; TAKAHASHI, K; SAITO, S. Prophylactic Use of Urea-based Cream for Hand-foot Skin Reaction Associated with Sorafenib. *Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences)*, v.

41, n. 1, p. 18–23, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5649/jjphcs.41.18>. Acesso em: 03 mar. 2023.

KOMATSUBARA, K. Randomized controlled trial comparing skin-moisturizing agents plus pyridoxine hydrochloride with skin-moisturizing agents alone to prevent hand-foot syndrome in patients received chemotherapy of capecitabine: TACX Care Trial. [S. l.]: UMIN000002030, 2009. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002476. Acesso em: 03 mar. 2023.

KRUGLOVA, L. S.; SHATOKHINA, E. A.; ELFIMOV, M. A.; ILLARIONOV, V. E.; CHERVINSKAYA, A. V.; PORTNOV, V. V.; FILATOVA, E. V.; PETROVA, M. S. Combined treatment of palmoplantar syndrome in patients under antitumor therapy. *Meditsina Truda I Promyshlennaiia Ekologiia*, n. 2, p. 21–24, 2016. Disponível em: <https://www.journal-irioh.ru/jour/article/view/428/418>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LACOUTURE, M.E. A Study to Investigate OQL011 on VEGFR Inhibitor-Associated Hand-Foot Skin Reaction in Cancer Patients (NOVA-II). *ACX Care Trial*. [S. l.]: NCT04088318, 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04088318>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LADEMANN, J.; RÖWERT-HUBER, H.-J.; HAAS, N.; KLUSCHKE, F.; PATZELT, A.; ZASTROW, L.; LANGE-ASSCHENFELDT, B.; JUNG, S.; STERRY, W.; SEHOULI, J. Palmoplantar Erythrodysesthesia-Like Skin Symptoms in Patients under Various Chemotherapeutics: Preventive and Therapeutic Options. *Skin Pharmacology and Physiology*, v. 27, n. 5, p. 229–233, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000356780>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LATIFYAN, S.; GENOT, M. T.; FERNEZ, B.; SCHARLL, M. F.; KLASTERSKY, J. A. Use of low-level laser therapy (LLLT) or photobiomodulation (PBM) for the management of the hand-foot syndrome (HSF) or palmo-plantar erythrodysesthesia (PPED) associated with cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, n. 7, p. 3287–3290, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05099-z>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LEE, B. N.; JUNG, S.; DARVIN, M. E.; EUCKER, J.; KÜHNHARDT, D.; SEHOULI, J.; CHEKEROV, R.; PATZELT, A.; FUSS, H.; YU, R.X.; LADEMANN, J. Influence of Chemotherapy on the Antioxidant Status of Human Skin. *Anticancer Research*, v. 36, n. 8, p. 4089–4093, 2016. Disponível em: <https://ar.iiarjournals.org/content/36/8/4089.long>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LI, J.; YANG, C.; CHENG, C.; HO, H.; CHIU, K.; SU, C.K.; CHEN, W.M.; WANG, S.S.; CHEN, C.S.; YANG, C.K.; OU, Y. Efficacy of a protocol including heparin ointment for treatment of multikinase inhibitor-induced hand-foot skin reactions. *Supportive Care in Cancer*, v. 21, n. 3, p. 907–911, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1693-3>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LIAN, S.; ZHANG, X.; ZHANG, Y.; ZHAO, Q. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy agents: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 46, n. 4, p. 629–635, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ced.14486>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LIMURA, Y., FURUKAWA, N., ISHIBASHI, M.; AHIKO, Y.; TANABE, T.; AIKOU, S.; SHIDA, D.; NOJIMA, M.; KURODA, S.; BOKU, N. Study protocol of a single-arm phase 2 study evaluating the preventive effect of topical hydrocortisone for capecitabine-induced hand-foot syndrome in colorectal cancer patients receiving adjuvant chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin (T-CRACC study). *BMC Gastroenterol* 22, p.341, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02411-w>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LIN, H; ZHU, X. The external treatment of CM standardized research of radioactive skin lesion or other the side reactions related to the curative effects of malignant tumor---the research of waiyongtongluofang curing hand-foot syndrome caused by anti-cancer drugs): TACX Care Trial. [S. l.]: ChiCTR-TRC-13003630, 2013. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003630>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LOPEZ, A. M.; WALLACE, L.; DORR, R. T.; KOFF, M.; HERSH, E. M.; ALBERTS, D. S. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 44, n. 4, p. 303–306, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s002800050981>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LOPRINZI, C. A Phase III Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial to Determine the Effectiveness of a Urea/Lactic Acid-Based Topical Keratolytic Agent and Vitamin B-6 for Prevention of Capecitabine-Induced Hand and Foot Syndrome. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2006. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00296036>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LOU, Y. A Phase III Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial to Determine the Effectiveness of Traditional Chinese Medicine Formula LC09 for Treatment of Capecitabine-Induced Hand and Foot Syndrome. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2016. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02794493>. Acesso em: 03 mar. 2023.

LOU, Y.; JIA, L.; LI, Y.; LI, L.; ZHU, S.; TAN, H.; WAN, D.; CHENG, Z.; LIU, M.; DENG, B. Clinical observation of external compound Chinese herbal extract LC09 with capecitabine maintenance therapy after response to capecitabine-based combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 15_suppl, p. e12006–e12006, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e12006. Acesso em: 03 mar. 2023.

MANCHEN, E.; ROBERT, C.; PORTA, C. Management of tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. *The Journal of Supportive Oncology*, v. 9, n. 1, p. 13–23, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.suonc.2010.12.007>. Acesso em: 03 mar. 2023.

MCCARTHY, A. L.; SHABAN, R. Z.; GILLESPIE, K.; VICK, J. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. *Supportive Care in Cancer*, v. 22, n. 5, p. 1375–1383, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2095-x>. Acesso em: 03 mar. 2023.

NAGORE, E.; INSA, A.; SANMARTÍN, O. Antineoplastic Therapy—Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia (‘Hand-Foot’) Syndrome. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 1, n. 4, p. 225–234, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00128071-200001040-00004>. Acesso em: 03 mar. 2023.

NAIR, G.R. Urea cream to prevent Capecitabine related Hand Foot Syndrome: a Randomized Controlled trial. ACX Care Trial. [S. 1.]: CTRI/2022/10/046534, 2022. Disponível em: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/10/046534>. Acesso em: 03 mar. 2023.

NISHIZAWA, A. The development of new preventive measures and therapeutic methods in the management of hand-foot syndrome by multi-kinase inhibitors sorafenib: TACX Care Trial. [S. 1.]: UMIN000032026, 2018. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-openbin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032697. Acesso em: 03 mar. 2023.

PANWAR, Y. A study to assess the effectiveness of topical application of urea lactic acid ointment versus coconut oil for prevention of hand foot syndrome in patients of solid tumor associated with chemotherapy in tertiary care hospital. ACX Care Trial. [S. 1.]: CTRI/2022/07/044477, 2022. Disponível em: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=69283>. Acesso em: 03 mar. 2023.

PETROS, P. Eniluracil Hand Foot Syndrome: TACX Care Trial. [S. 1.]: NCT00827580, 2009. Disponível em: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010%E2%80%90022439%E2%80%9012%E2%80%90D>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RICHARDSON, B. N.; LIN, J.; BUCHWALD, Z. S.; BAI, J. Skin Microbiome and Treatment-Related Skin Toxicities in Patients With Cancer: A Mini-Review. *Frontiers in oncology*, 12, 924849, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.924849>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RASTA, S. Study of the Effectiveness of Henna Topical Formulation for the Prevention and Control of Hand-Foot Syndrome Complicated by Capsitabine in Patients with Different Malignancies: TACX Care Trial. [S. 1.]: IRCT20181230042179N1, 2019. Disponível em: <https://en.irct.ir/trial/42951>. Acesso em: 14 nov. 2022.

RUGO, H. Pilot Study of Nicotine Patches to Reduce Hand-Foot Syndrome Associated With Capecitabine Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer. [S. 1.]: clinicaltrials.gov, 2020. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751101>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RUHSTALLER, T. Local Antiperspirant for Prevention of Palmar-Plantar Erythrodysesthesia (PPE) in Patients Treated With Pegylated Liposomal Doxorubicin: A Randomized, Multicenter, Double Blinded, Phase III Trial. [S. 1.]: clinicaltrials.gov, 2009. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00992706>. Acesso em: 03 mar. 2023.

RYU, A. Efficacy of hydrocolloid dressing for prophylactic use of hand-foot skin reaction induced by multi targeted kinase inhibitors: a phase III self-controlled study: TACX Care Trial. [S. 1.]: UMIN000034853, 2018. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-openbin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039324. Acesso em: 03 mar. 2023.

SAID, J. T.; SINGER, S.; IANNATONE, L.; SAUDER, M.; LEBOEUF, N. R. Outcomes of Acitretin Treatment for Refractory Multikinase Inhibitor-Induced Hand-Foot Skin Reaction. *JAMA dermatology*, 158(7), 824–826, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.1425>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SANTHOSH, A.; KUMAR, A.; PRAMANIK, R.; GOGIA, A.; PRASAD, C. P.; GUPTA, I.; GUPTA, N.; CHEUNG, W. Y.; PANDEY, R. M.; SHARMA, A.; BATRA, A. Randomized double-blind, placebo-controlled study of topical diclofenac in the prevention of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine (the D-TORCH study). *Trials*, v. 23, n. 1, p. 420, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06353-2>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SATO, J.; ISHIKAWA, H.; HAMAUCHI, S.; YAMAWAKI, Y.; MORI, K.; KIYOHARA, Y.; YOSHIKAWA, S.; YAMAZAKI, K.; YASUI, H.; SHINO, M. Adherence to a topical moisturizing preparation for regorafenib-related hand-foot skin reaction. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, v. 26, n. 2, p. 361–367, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155219849275>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SHAHI, F. Investigation of the efficacy of a herbal topical gel in reducing the skin reactions in cancer patients taking chemotherapy drugs Fluoropyrimidines induced Hand-Foot Syndrome in cancerous patients. [S. l.]: John Wiley & Sons, Ltd., 2015. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014051017643N1>. Acesso em: 03 mar. 2023.

SON, H.-S.; LEE, W. Y.; LEE, W.-S.; YUN, S. H.; CHUN, H.-K. Compliance and Effective Management of the Hand-Foot Syndrome in Colon Cancer Patients Receiving Capecitabine as Adjuvant Chemotherapy. *Yonsei Medical Journal*, v. 50, n. 6, p. 796–802, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.6.796>. Acesso em: 03 mar. 2023.

STAVRINO, M.; TSITSI, T.; ASTRAS, G.; PAIKOUSIS, L.; CHARALAMBOUS, A. A randomised controlled feasibility trial to evaluate Lawsonia inermis (henna)'s effect on palmar-plantar erythrodysesthesia induced by capecitabine or pegylated liposomal doxorubicin. *European Journal of Oncology Nursing*, v. 51, p. 101908, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2021.101908>. Acesso em: 03 mar. 2023.

TAGUCHI, T. 2014. A phase II trial of uracil ointment for the prevention of capecitabine induced hand-foot syndrome (HFS): TACX Care Trial. [S. l.]:UMIN000013098, 2014. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015275. Acesso em: 03 mar. 2023.

TARCHA, F. V. Hydration Based on Thoitaine, Aloe Vera and Calendula, in the Prevention of Hand-Foot Syndrome in Patients Using Capecitabine: TACX Care Trial. [S. l.]: clinicaltrials.gov, 2021. Clinical trial registration. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04833998>. Acesso em: 03 mar. 2023.

TEMPLETON, A. J.; RIBI, K.; SURBER, C.; SUN, H.; HSU SCHMITZ, S. F.; BEYELER, M.; DIETRICH, D.; BORNER, M.; WINKLER, A.; MÜLLER, A.; VON ROHR, L.; WINTERHALDER, R. C.; ROCHLITZ, C.; VON MOOS, R.; ZAMAN, K.; THÜRLIMANN, B. J.; RUHSTALLER, T.; SWISS GROUP FOR CLINICAL CANCER RESEARCH (SAKK) COORDINATING CENTER. Prevention of palmar-plantar erythrodysesthesia with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (SAKK 92/08). *The Breast*, v. 23, n. 3, p. 244–249, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.02.005>. Acesso em: 03 mar. 2023.

TIAN, A.; ZHOU, A.; BI, X.; HU, S.; JIANG, Z.; ZHANG, W.; HUANG, Z.; SHI, H.; YANG, B.; CHEN, W. Efficacy of Topical Compound Danxiong Granules for Treatment of Dermatologic Toxicities Induced by Targeted Anticancer Therapy: A Randomized, Double-

Blind, Placebo-Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2017, p. 1–7, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/3970601>. Acesso em: 03 mar. 2023.

WANG, G.; JIA, L.; PEI, Y.; YU, R.; GAO, Y.; DENG, C.; LOU, Y. Clinical study for external Chinese herbal medicine LC09 treating hand-foot skin reaction associated with the antitumor targeted drugs: Protocol for a prospective, randomized, controlled, double-blind, and monocentric clinical trial. *Medicine*, v. 99, n. 4, p. e18849, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018849>. Acesso em: 03 mar. 2023.

WANG, Y.; XU, R.R. Progress of study on prevention and treatment of xeloda induced hand-foot syndrome by measures of Chinese and Western medicine. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi = Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, v. 27, n. 2, p. 182–184, 2007. Disponível em: <https://www.scirp.org/related/relatedarticles.aspx?spid=6273707>. Acesso em: 03 mar. 2023.

XIE, Y.; WANG, Q.; HU, T.; CHEN, R.; WANG, J.; CHANG, H.; PENG, X.; CHENG, J. Effect of a Novel Soaking Solution Used in Patients With Hand-Foot Syndrome as a Result of Capecitabine Treatment: A Randomized and Self-Controlled Trial. *Clinical Breast Cancer*, v. 22, n. 5, p. e685–e690, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.01.009>. Acesso em: 03 mar. 2023.

YINGJIA, Z.; HONGMEI, S.; JIE, H.; RUILIAN, Z. Clinical study on the prevention and treatment of capecitabine-related hand-foot syndrome by modified Guizhi Decoction. *Chongqing Medicine*, v. 48, n. 15, p. 2566–2572, 2019. Disponível em: <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20193408988>. Acesso em: 03 mar. 2023.

YOSHIMOTO, N.; YAMASHITA, T.; FUJITA, T.; HAYASHI, H.; TSUNODA, N.; KIMURA, M.; TSUZUKI, N.; YAMASHITA, H.; TOYAMA, T.; KONDO, N.; IWATA, H. Impact of prophylactic pyridoxine on occurrence of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine for advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer*, v. 17, n. 4, p. 298–302, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12282-009-0171-3>. Acesso em: 03 mar. 2023.

YU, R.; WU, X.; JIA, L.; LOU, Y. Effect of Chinese Herbal Compound LC09 on Patients With Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blind, and Parallel-Controlled Trial. *Integrative Cancer Therapies*, v. 19, p. 153473542092846, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1534735420928466>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ZENDA, S.; RYU, A.; TAKASHIMA, A.; ARAI, M.; TAKAGI, Y.; MIYAJI, T.; MASHIKO, T.; SHIMIZU, Y.; YAMAZAKI, N.; MORIZANE, C.; YAMAGUCHI, T.; KAWAGUCHI, T.; HANAI, A.; UCHITOMI, Y.; OSHIBA, F. Hydrocolloid dressing as a prophylactic use for hand-foot skin reaction induced by multitargeted kinase inhibitors: protocol of a phase 3 randomised self-controlled study. *BMJ Open*, v. 10, n. 10, p. e038276, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038276>. Acesso em: 03 mar. 2023.

ZHENG, Y.-F.; FU, X.; WANG, X.-X.; SUN, X.-J.; HE, X.-D. Utility of cooling patches to prevent hand-foot syndrome caused by pegylated liposomal doxorubicin in breast cancer patients. *World Journal of Clinical Cases*, v. 9, n. 33, p. 10075–10087, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i33.10075>. Acesso em: 03 mar. 2023.

APÊNDICE C Distribuição dos estudos incluídos na revisão segundo autor, ano de publicação, intervenção, amostra, características da intervenção e principais resultados. Brasília-DF, Brasil, 2023.

GRUPO I: Revisões Sistemáticas e Ensaios clínicos randomizados e não-randomizados				
Autor/Ano	Intervenções	Amostra	Características da Intervenção	Principais Resultados
Yamamoto et al, 2022	Ascorbato bis-gliceril (DGA)*	24 - P	Um estudo de fase I/II aberto, de braço único, visando pacientes com carcinoma de células renais metastático, em terapia com sunitinibe. Os participantes aplicaram creme DGA nas superfícies palmar e plantar em combinação com um agente hidratante como profilaxia padrão durante dois ciclos de tratamento com sunitinibe (6 semanas). O endpoint primário na fase I foi a segurança, definida como anormalidades dermatológicas e foi determinada nos primeiros cinco participantes. O endpoint primário na fase II foi a eficácia, definida como o desenvolvimento de SMP de grau 1 ou superior definido pelo CTCAE em 6 semanas e foi determinado em um conjunto de análise completo definido como a população incluindo todos os participantes que usaram DGA creme uma vez na duração do estudo. A eficácia no conjunto por protocolo, definido como a população excluindo sete pacientes cujo tratamento do estudo foi interrompido, foi avaliada como um endpoint secundário.	Vinte e quatro pacientes foram avaliados. Nenhuma anormalidade dermatológica ocorreu nos primeiros 5 pacientes incluídos no estudo de fase I. Três pacientes desenvolveram SMP (grau 1: n = 2, grau 2: n = 1). A taxa de incidência de SMP foi de 12,5% (3/24; intervalo de confiança de 95% [IC]: 2,7%-32,4%), que foi significativamente menor do que a taxa de incidência predefinida como um limite de 33,3% por um relatório anterior de nosso hospital (P = 0,030). A taxa de incidência nos 17 pacientes do conjunto que verificou eficácia foi de 17,6% (3/17; IC 95%:3,8%-43,4%).

Shayeganmeh r, 2022	Hidrogel de celecoxibe 1%	29 - P 29 - mãos - GC 29 – mãos - GI	Os participantes foram orientados a usar meia a 1 colher de chá do hidrogel placebo em uma mão, posteriormente, a mesma quantidade de hidrogel de celecoxibe na mão oposta, duas vezes ao dia durante 3 semanas. A administração de celecoxib e hidrogéis placebo coincidiu com o início da quimioterapia.	Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois braços (valor de $p = 0,38$). Por outro lado, o teste de postos sinalizados de Wilcoxon mostrou diferenças significativas quando as séries secundárias (valor de $p = 0,05$) e diferenças de notas (valores de $p < 0,001$) foram analisadas. No geral, o estudo provou que o hidrogel de celecoxibe pode ser uma intervenção promissora para controlar o efeito colateral da SMP.
Kao et al, 2022	Creme Hidratante* Creme de ureia 10% Creme de ureia com ácido lático (12%/6%) Silimarina gel 1% Mapisal	12 - E 1.529 - P	As diretrizes PRISMA-NMA foram utilizadas neste estudo. Os bancos de dados PubMed, Cochrane e Embase foram pesquisados. O endpoint principal foi definido como SMP de grau 2 ou superior do National Cancer Institute. Incluímos apenas ECR. O P-score foi usado para classificar os regimes.	A silimarina tópica apresentou o melhor desempenho de prevenção para SMP induzida por capecitabine em comparação com o placebo (OR: 0,08; IC 95%: 0,01–0,71).
Ramasubbu et al, 2022	Creme de ureia com ácido lático (12%/6%) Creme de ureia 10%	15 - E 2.715 – P 3 - E intervenção tópica	Pesquisou-se na PubMed, Embase e registros de ensaios clínicos de intervenções para prevenir a SMP. A NMA Bayesiana foi realizada para estimar o OR com 95% de intervalo de credibilidade (CrI) de evidências diretas e indiretas. As medidas de resultado foram a incidência de SMP (grau ≥ 1) e SMP moderada a	Um total de 15 ECR com 2.715 P com 12 estratégias profiláticas foram incluídos. A análise mostrou que apenas o celecoxib pode prevenir significativamente a incidência de SMP moderada a grave (grau ≥ 2) (OR 0,29, 95% CrI 0,13 a 0,68). Nenhuma das intervenções preventivas conseguiu prevenir a incidência de SMP (grau ≥ 1). Creme de uréia

	Creme de ureia 20%		grave (grau ≥ 2). As reações adversas a medicamentos foram discutidas descritivamente.	tópico 12% + ácido láctico 6%, creme de ureia a 10% e creme de ureia 20% também foram analisados. No entanto, os escores SUCRA indicaram que a piridoxina (400 mg) e o creme de ureia (10%) poderiam desempenhar um papel potencial na prevenção da SMP.
Elyasi et al, 2022	Extrato de Lawsonia inermis (henna) 3g mais extrato de Curcuma longa 0,15g (Alpha®)	110 - P 46 - GI 44 - GC	GI - Pomada Alpha® - extrato de Lawsonia inermis 3g e extrato de Curcuma longa 0,15g - duas vezes ao dia. Meia unidade de ponta do dedo da pomada foi aplicada nas solas e uma unidade de ponta do dedo nas palmas das mãos desde o primeiro dia de quimioterapia com capecitabina e continuou consecutivamente por 4 cursos. GC - A pomada placebo foi produzida de forma idêntica, contendo todos os ingredientes da pomada Alpha®, exceto os componentes ativos e corados (com corante alimentar) a condizer. - Dois meses de acompanhamento.	Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos no final de todos os quatro ciclos de quimioterapia. Comparando as pontuações SMP em cada grupo, as pontuações aumentaram significativamente em ambos os grupos de tratamento e placebo durante 4 ciclos de quimioterapia ($\chi^2 = 55,83$, valor $p < 0,001$). A análise post hoc com o teste de classificação sinalizada de Wilcoxon foi realizada com uma correção de Bonferroni, resultando em um nível de significância estabelecido em valor de $p < 0,008$. Não houve diferença significativa entre os escores de SMP dos pacientes no grupo de tratamento em duas semanas consecutivas até o terceiro curso. Mas no grupo placebo a diferença foi significativa entre todas as semanas consecutivas. Assim, parece que, apesar da tendência progressiva da SMP em ambos os grupos durante o curso da quimioterapia, a pomada Alpha® pode retardar a ocorrência da SMP e desacelerar sua progressão.

Pandy et al, 2022	<p>Creme de ureia 12%</p> <hr/> <p>Creme de ureia 10%</p> <hr/> <p>Creme de ureia 20%</p>	16 – E 2.814 - P	Uma busca sistemática na PubMed, Embase, Cochrane, bancos de dados de ensaios clínicos e busca manual foram utilizados para identificar ECR que investigam estratégias profiláticas para SMP em pacientes com câncer recebendo tratamento. Ensaios publicados até agosto de 2021 foram incluídos. Usando o modelo de efeitos aleatórios, as razões de chances combinadas foram calculadas para taxas de SMP de todos os graus. Foi feita uma análise de subgrupo com base no tipo de tratamento administrado contra o câncer.	Dezesseis ECR foram incluídos (N=2814). Para SMP de todos os graus, celecoxibe (VO) (OR 0,52, IC 95% 0,32–0,85, p=0,009) e creme de ureia (OR 0,48, 95% CI 0,39–0,60, p<0,00001) mostraram redução de risco estatisticamente significativa. Celecoxibe foi eficaz na prevenção de SMP em pacientes que receberam capecitabina (50,5% vs. 65%, p=0,05), enquanto o creme de ureia foi eficaz em SMP induzida por capecitabina (22,3% vs. 39,5%, p=0,02) e por sorafenibe (54,9% vs. 71,4%, p<0,00001). Piridoxina (VO) em doses mais altas mostrou uma tendência de benefício na prevenção de todos os graus de SMP (69,6% vs. 74,1%, p=0,23).
Rodríguez-Garzotto et al, 2022	Heparina tópica (HT) (Menaven Gel®)	21 - P	Pacientes com SMP grau ≤ 2 , associada à capecitabina, foram incluídos neste estudo. O checkpoint primário foi a eficácia da HT na redução da SMP de qualquer grau. Melhora clínica foi avaliada por médicos, e uma melhora foi percebida pelos pacientes que realizaram um questionário de escala analógica visual semanal. Realizados pontos finais secundários através de uma análise histológica comparativa e expressão de proteínas em biópsias de pele na linha de base e após 3 semanas de tratamento com TH. O perfil proteômico foi realizado usando rotulagem isobárica quantitativa e posteriormente validado por um T-array.	A maioria dos pacientes apresentava dois ou mais sintomas associados à patologia da SMP. O tempo médio de tratamento com HT dos pacientes incluídos no estudo foi de 7,6 semanas (intervalo = 3,6–41,6 semanas). Na avaliação da dor percebida pelos pacientes por meio do questionário de escala analógica visual, observamos uma intensidade média de dor na linha de base de $5,5 \pm 1,8$ pontos (escala: 0-10) que diminuiu para $1,3 \pm 1,6$ em 3 semanas de tratamento (teste t de Student, p < 0,001). Na semana 3, 76,2% (16 de 21) dos pacientes responderam ao tratamento com uma diminuição em um ou mais graus de SMP. Ao final do tratamento, observamos melhora em 90,48% (19 de 21) dos pacientes. O tempo

				médio para uma resposta ao tratamento foi de 3,01 semanas (IC 95% = 2,15–3,87 semanas). Nenhum dos pacientes apresentou eventos adversos relacionados ao uso de HT.
Charalambous et al, 2021	Creme de vitamina B6 a 1% (piridoxina)	54 – P 24 – GI 30 - GC	Os pacientes do GI receberam a aplicação tópica do tratamento com vitamina B6 por cinco semanas. Medições repetidas foram feitas duas semanas após a primeira sessão de quimioterapia (linha de base) e, em seguida, avaliações semanais por 4 semanas (no total 5 medições - semanas 2, 3, 4, 5 e 6). O protocolo de tratamento incluiu a aplicação tópica do creme de vitamina B6 (1%) nas áreas afetadas (pés e/ou mãos). Os pacientes foram orientados a aplicar creme que correspondia ao volume e comprimento de uma amêndoa na área afetada. O processo foi repetido três vezes ao dia. O mesmo protocolo de intervenção foi utilizado no GC mas com o uso de placebo. Comparado com o tratamento ativo (creme B6), o creme placebo incluiu apenas agentes hidratantes.	Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no grau de SMP entre a linha de base e a semana 6 nos 2 grupos (p = 0,263). O GC apresentou pior qualidade de vida (QV) associada à SMP e níveis mais elevados de dor entre a linha de base e a semana 6. Respectivamente, o GI apresentou melhora da QV associada à SMP e níveis mais baixos de dor. Na semana 6, o status do ECOG no GI foi melhorado em comparação ao GC (p = 0,018). Os pacientes do GI apresentaram melhor estado de saúde global (p = 0,012), físico (p = 0,003), emocional (p = 0,008) e função social (p < 0,001), menor fadiga (p = 0,001) e dor (p = 0,006) comparado ao controle. A piridoxina tópica não demonstrou efeito no tratamento da SMP. No entanto, os resultados demonstraram sua eficácia na QV e níveis de dor.
Jatoi et al, 2021	Corticosteroide tópico (Clobetasol 0,05% creme)	61 - P - Preemptivo (antes SMP) 55 - P - Reativo	Clobetasol 0,05% creme foi autoadministrado como uma camada fina nas palmas das mãos e plantas dos pés duas vezes por dia durante dois ciclos de regorafenibe (8 semanas). Os pacientes evitaram lavar as mãos e os pés por 1 hora após a administração de clobetasol, prescrito preventivamente (antes do desenvolvimento de HFSR) versus reativa (após o desenvolvimento	Nos dois primeiros ciclos, nenhuma evidência de SMP ocorreu em 30% com clobetasol preemptivo versus 13% com clobetasol reativo (p = 0,03). Durante o primeiro ciclo, 54% e 45% dos pacientes não tiveram SMP com clobetasol preemptivo e reativo, respectivamente (p = 0,35). Durante o segundo ciclo, 33% e 15% não tiveram SMP com clobetasol preemptivo e

		(após SMP)	de HFSR). Os pacientes foram avaliados durante os dois primeiros ciclos de regorafenibe.	reativo, respectivamente ($p = 0,02$). Durante o segundo ciclo, as taxas de SMP de grau 1, 2 e 3 foram de 30%, 8% e 3%, respectivamente, com clobetasol preemptivo e 43%, 18% e 7%, respectivamente, com clobetasol reativo ($p = .12$). O clobetasol preventivo pode diminuir as reações mão-pé induzidas por regorafenibe em comparação com a terapia reativa.
Lien et al, 2021	Creme de ureia 10%	GC - 42 GI (A) - 41 GI (B) - 42	Foram 3 grupos. O GC recebeu apenas os melhores cuidados de suporte e foi solicitado usar luvas à prova d'água antes de realizar trabalhos domésticos ou trabalhar com água. O grupo A recebeu os melhores cuidados de suporte mais creme hidratante dimeticona, sem fragrância (Aveeno®). Já o grupo B recebeu os melhores cuidados de suporte mais creme à base de ureia a 10%. As instruções foram (1) usar o creme duas vezes ao dia a partir de 3 dias antes de iniciar o sorafenibe e a cada semana após, (2) retirar uma quantidade do tamanho de uma noz com uma colher única de cada vez, (3) aplicar suavemente o creme uniformemente em palmas simétricas abaixo dos pulsos e solas simétricas abaixo dos tornozelos de cada vez, e (4) usar luvas de algodão exclusivas por 30 minutos imediatamente após a aplicação do creme.	Dos 125 pacientes, 56 (44,8%) desenvolveram SMP. No GC, 20 dos 42 pacientes desenvolveram SMP, com taxa de incidência de 47,6% e densidade de incidência de 1,12%. No grupo A, 18 dos 41 pacientes desenvolveram SMP, com taxa de incidência de 43,9% e densidade de incidência de 0,96%. No grupo B, 18 dos 42 pacientes desenvolveram SMP, com taxa de incidência de 42,8% e densidade de incidência de 0,92%. Os resultados indicaram que melhores cuidados de suporte mais creme à base de ureia a 10% foi o mais eficaz na prevenção da SMP induzida por sorafenibe.
Lu et al, 2021	Creme hidratante (EVOSKIN® Palm and Sole)	51 - P EVOSKI N® Palm and Sole	O Creme Hidratante EVOSKIN® Palm and Sole (PSMC) é feito de água termal de Évieux®, naturalmente rica em lítio. Já o creme de soro fisiológico produzido foi semelhante ao	A incidência total de SMP no grupo EVOSKIN PSMC foi menor do que no grupo de soro fisiológico (56,8% vs. 75,9%, $P = 0,006$), assim como a incidência de SMP Grau 3-4 (6,0% vs.

		54 - P soro fisiológico	EVOSKIN PSMC em termos de cor, textura e cheiro, sendo apenas distinguível pelo número rotulado. A aplicação do creme foi iniciada no mesmo dia do início da quimioterapia com capecitabina. Os participantes dos grupos de tratamento e controle foram aconselhados a aplicar o creme nas mãos e nos pés duas vezes ao dia. Os participantes continuaram a aplicar o creme até o término do tratamento com capecitabina. O estudo terminou quando todos os participantes terminaram toda a capecitabina e foram acompanhados por pelo menos 4 semanas.	18,5%, P =0,011). A incidência de SMP tornou-se significativa após 6 semanas de quimioterapia. Além disso, a incidência de SMP grave foi significativa a partir de 3 semanas após o início da quimioterapia, apesar do uso de EVOSKIN PSMC para controlar a condição. Notavelmente, 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). A incidência de SMP grave entre indivíduos em uso de capecitabina oral pode ser reduzida pelo tratamento profilático de EVOSKIN PSMC.
Mohajerani et al, 2021	Hidrogel mais extrato hidroalcoólico de henna (10%)	9 - P	Os hidrogéis consistiram-se de carbômero 940, glicerina, propilenoglicol e trietanolamina com ou sem o extrato hidroalcoólico concentrado padronizado (10%). Comparado com Hidrogel, o placebo foi de cor semelhante e continha caramelo (2,5%). Foi aplicado Hidrogel e hidrogel placebo regularmente, quatro vezes ao dia. Os resultados de eficácia foram avaliados após 2 semanas de intervenção.	Reações alérgicas após a administração de Hidrogel foram observadas em um paciente, enquanto nenhum evento adverso grave ocorreu nos outros. Sem diferenças estatisticamente significativas entre dois braços foram observados na linha de base (p-valor 0,133), após o tratamento (p-valor 0,590) e diferenças de notas (p-valor = 0,193). O hidrogel aplicado apresentou menor eficácia em relação ao método tradicional de usar Henna, o que significa que pode não ser um bom indicador para padronizar esta forma farmacêutica tópica.
Ding et al, 2020	Pomada de corticosteroide*	3 - ECR sobre SMP	Esta revisão sistemática foi realizada seguindo um protocolo desenvolvido por um comitê da Oncology Nursing Society (ONS) cobrada com o desenvolvimento das Diretrizes ONS™ para	1 - O risco de SMP associada ao sorafenibe não foi diferente entre o grupo tratado com creme de corticosteroide e o grupo sem corticosteroide, mas o tempo médio para

<p>Creme de ureia*</p>	<p>967 - P</p>	<p>informar a gestão dos sintomas relacionados à toxicidade cutânea associada à terapia-alvo e à quimioterapia.</p>	<p>Foram identificadas as seguintes intervenções: 1-Pomada de corticosteroide</p>	<p>desenvolver SMP foi maior no grupo com corticosteroide (mediana = 41 dias, intervalo = 1 –238 dias) do que no grupo não corticosteroide (mediana = 22 dias, intervalo = 5-145 dias), o que não foi estatisticamente significativo (p = 0,0639).</p>
<p>Curativo de hidrocoloide contendo ceramida</p>			<p>2 - Creme contendo ureia + os melhores cuidados de suporte</p>	<p>2 - O creme contendo ureia foi significativamente associado a um risco reduzido de desenvolver SMP de qualquer grau induzida por sorafenibe (odds ratio = 0,457, IC 95% [0,344,0,608], p < 0,001). Da mesma forma, o tempo médio para a primeira ocorrência de SMP foi significativamente maior no grupo de creme contendo ureia (razão de risco = 0,658, IC 95% [0,541, 0,799], p < 0,001).</p>
<p>Creme de ureia 10%</p>			<p>3 - Curativo de hidrocoloide contendo ceramida</p>	<p>3 - O curativo de hidrocoloide com ceramida foi comparado com creme contendo ureia a 10%. Os resultados mostraram que o risco de SMP na sola do pé de grau 2 ou superior foi significativamente menor com ceramida enquanto não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em relação à mão. O tempo médio para o desenvolvimento de SMP grau 2 ou 3 foi significativamente maior com ceramida (superior a 28 dias, IC 95% [13, superior a 28]) em comparação com creme contendo ureia (22 dias, IC 95% [15] , 27]) (p = 0,03).</p>

Kayikci et al, 2020	Henna*	52 - P	Quatro colheres de henna liofilizada foram misturadas em cerca de 100ml de água e aplicadas na região plantar e palmar e, em seguida, coberto com curativo. A primeira aplicação de henna na mão-pé foi feita pelo investigador no dia do tratamento com capecitabina, e o paciente foi treinado para renová-la uma vez por semana. O paciente foi orientado a retirar o curativo 6 horas depois e lavar a mão e o pé em água. A aplicação de henna foi interrompida em pacientes que desenvolveram SMP de Grau 1, 2 ou 3. O grupo controle não sofreu nenhuma intervenção e foi seguido o protocolo padrão da clínica.	A duração mediana do seguimento foi de 3 ciclos ($x=3,44\pm 1,60$, variação: 0-8). A SMP foi comumente observada no 3º ou 4º ciclo da terapia. A SMP foi desenvolvida em 17 pacientes. Grau 2 e 3 foram observadas em 25,0% (n=13). Em 3 pacientes a dose do medicamento foi reduzida, em 1 paciente foi interrompida e em 4 pacientes a terapia medicamentosa foi descontinuada. Nenhuma mudança foi feita no tratamento de outros pacientes. A aplicação de henna não teve efeito preventivo no desenvolvimento da SMP, não reduziu sua gravidade e não teve efeito sobre sua progressão.
Lee et al, 2020	Creme de ureia 20%	247 - P 117 -GC 130 - GI	O creme em estudo continha 20% de ureia com metilparabenos como conservante, enquanto o creme placebo não continha ureia. Ambos os cremes de ureia e placebo eram brancos e inodoros. O creme de ureia foi aplicado nas mãos e pés dos pacientes duas vezes ao dia durante 12 semanas concomitantemente ao tratamento com sorafenibe. Cada paciente visitou o centro em 2, 4, 8 e 12 semanas.	O GI mostrou uma tendência para uma incidência cumulativa mais baixa de SMP de qualquer grau (log-rank, P Z 0,247) e SMP grave de grau 2 ou superior (log-rank, P Z 0,394) sem significância estatística. Na incidência por ponto de tempo, a incidência de SMP grave de grau 2 ou superior foi significativamente menor no GI do que no GC em 2 semanas (13,8% versus 23,9%, P Z 0,042). O tratamento com creme de ureia mostrou menor incidência de SMP grave induzida por sorafenibe em 2 semanas e reduziu a tendência de desenvolvimento de SMP em pacientes com Carcinoma Hepato-celular (CHC). Portanto, o tratamento com creme de ureia pode ser considerado para profilaxia ou

				melhora do grau de SMP em pacientes com CHC tratados com sorafenibe.
Pereira et al, 2019	Taohongsiwu decocção	29 – E 2.433 - P	Tratou-se de uma revisão sistemática na MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde e Scopus, incluindo literatura cinzenta e busca manual. Os 29 estudos incluídos na revisão foram analisados e classificados segundo a habilidade dos níveis de evidência Grading of Recommendations Assessment, Development e Avaliações (GRADE) e a confiabilidade entre os examinadores (coeficiente Kappa) foi adicionada. Foram identificadas as seguintes intervenções: 1 - “Tao-hong-si-wu-Tang” eracomposta por Taoren (Semen Persicae) 30 g, Honghua(Flos Carthami) 30 g, Shudihuang (Radix Rehmanniae Praepara-ta) 30 g, Danggui (Radix Angélica Sinensis)30 g, Chuanxiong (Rhizoma Chuanxiong) 15 g, Baishao(Radix Paeoniae Alba) 15 g, Guizhi (Ramulus Cinnamomi)15g, Chuanniuxi (Radix Cyathulae) 15 g, Gancao (RadixGlycyrrhizae) 6 g e Dazao (Fructus Jujubae) três peças, encharcando as mãos e os pés por 30 minutos uma vez ao dia. 2 - Mapisal - pomada contendo uma grande variedade de antioxidantes e extratos de óleos nutritivos. E creme de ureia 10%. 3 - Creme à base de ureia 10% - 3X/dia	1 - 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
	Mapisal			2 - Os autores concluíram que o uso de creme de ureia 10% para prevenção de SMP é superior ao uso do creme mapisal
	Creme de ureia 10%			3 - Após 12 semanas, a incidência de síndrome mão-pé em qualquer grau induzida por sorafenibe foi menor, com significância estatística no grupo que usou o creme à base de ureia
	Creme de ureia*			4 - A pomada de ureia parece reduzir tanto a probabilidade de desenvolver a SMP como impede a exacerbação para um grau mais grave

			4 - Creme de ureia	
Deng et al, 2018	Guizhi decocção	2.668 P	Foram realizadas buscas na PubMed, Cochrane, Springer, <i>China National Knowledge Infrastructure</i> e bancos de dados Wanfang para ECR que avaliaram fitoterápicos para aliviar a SMP em pacientes submetidos a quimioterapia à base de fluoropirimidina. A avaliação do estudo e os métodos de síntese foram de acordo com o <i>Cochrane Handbook</i> , e os dados foram analisados usando RevMan 5.3.	A taxa efetiva total e a taxa de remissão completa de pacientes com SMP aumentaram significativamente com o braço de fitoterapia. A metanálise mostrou que a adição de fitoterápicos na medicina reduziu significativamente as incidências de SMP de todos os graus.
	Buyang Huanwu decocção	35 - E		
	Silimarina tópica*	15 - E		
	Xijiao Dihuang decocção	intervenção tópica		
	Huangqi Guizhi Wuwu decocção			
	Buyang Huanwu decocção mais Huangqi Guizhi Wuwu decocção			
	Taohong Siwu decocção			
Huang et al, 2018	Creme de ureia mais ácido láctico*	17 - E 2.081 -P	Pesquisas nas bases de dados PubMed e Embase foram realizadas. A razão de risco com o intervalo de confiança de 95% correspondente foi usado como uma medida de efeito para avaliar a eficácia dessas medidas de prevenção e estratégias de tratamento. O viés de publicação foi avaliado por meio dos testes de Begg e Egger. geral e foram realizadas análises de subgrupos.	1 - Piridoxina não pode reduzir a incidência de grau 1, 2 ou 3 de SMP induzida por capecitabina, com heterogeneidade insignificante; piridoxina não preveniu SMP induzida por capecitabina. 2 – Ureia com ácido láctico tópico não foi eficaz na prevenção de SMP de grau 1, 2 ou 3 induzida
	Celecoxibe*			

	<p>Creme hidratante*</p> <p>Silimarina tópica*</p> <p>Fuzheng Jiedusan*</p> <p>Neurotropina*</p>		<p>Todas as análises estatísticas foram realizadas com Stata versão de software 12.0.</p> <p>Foram identificadas as seguintes intervenções:</p> <p>1 - Piridoxina (10 E)</p> <p>2 – Ureia com ácido láctico tópico (3 E)</p> <p>3 - Celecoxibe (2 E)</p> <p>4 - Creme hidratante, silimarina tópica, Fuzheng Jiedusan e neurotropina (4 E)</p>	<p>por capecitabina.</p> <p>3 - Celecoxib foi significativamente associado a uma menor incidência de SMP grau ≥ 2, sem heterogeneidade; celecoxibe poderia reduzir significativamente a incidência de SMP grau ≥ 1.</p> <p>4 - O uso profilático de silimarina tópica reduziu significativamente a SMP grave induzida pela capecitabina. A fitoterapia de Fuzheng Jiedusan diminuiu a incidência de SMP induzida por capecitabina. No entanto, a neurotropina e o creme hidratante não foram eficazes na prevenção da SMP induzida pela capecitabina.</p>
Elyasi et al, 2017	Silimarina gel 1%	<p>40 - P</p> <p>20 – GC</p> <p>20 - GI</p>	<p>A intervenção fitoterápica utilizada neste estudo foi um extrato seco de <i>S. marianum</i>, um membro da família <i>Carduus marianum</i>. Os GI recebeu silimarina gel 1%, contendo 80% de ingrediente ativo à base de flavonolignanos de silimarina (incluindo silibina, silicristina, silidianina, 2,3-desidrosilibina e 2,3-diidrosilicristina) duas vezes ao dia. Meia unidade de dedo de gel foi aplicada nas solas e uma unidade de dedo nas palmas das mãos a partir do primeiro dia de quimioterapia com capecitabina e continuou consecutivamente por 9 semanas. O gel placebo foi produzido de forma idêntica pela mesma empresa, contendo todos os ingredientes do gel de silimarina, exceto silimarina e colorido (com</p>	<p>O desenvolvimento e a progressão da SMP tiveram um atraso no GI em comparação com o GC e 60% dos pacientes permaneceram assintomáticos no final da 6ª e 9ª semanas, o que foi muito maior do que o GC (55 e 40%, respectivamente). Além disso, deve-se notar que um dos pacientes do GI apresentou SMP grau 4 mas ocorreu em três pacientes do GC, que foi significativamente maior ($p = 0,04$). Comparando a pontuação da OMS em cada grupo durante o curso de quimioterapia, as pontuações aumentaram significativamente em ambos os GI e GC durante essas 9 semanas (p-valor $< 0,05$). Além disso, a pontuação média da OMS no final da 9ª semana foi</p>

			corante alimentar) para combiná-lo. Foram considerados aderentes ao tratamento se consumissem um tubo de medicamento/placebo gel (30 g) a cada três semanas.	significativamente maior do que a terceira e a 6ª semanas no GC, em contraste com o grupo silimarina. Assim, parece que apesar da tendência de deterioração da SMP em pacientes de ambos os grupos durante o curso de quimioterapia, a silimarina pode retardar a progressão da SMP após três semanas de sua aplicação.
Jung et al, 2017	Mapisal (Verum®)	17 - P 10 - GI 7 - GC	Verum® pomada mapisal consiste em extratos vegetais e substâncias antioxidantes. A aplicação tópica do creme Verum® ou placebo foi iniciada 3 dias antes do primeiro ciclo de quimioterapia seguido por um período de aplicação diária de 16 semanas. Os pacientes foram solicitados a aplicar a pomada generosamente em ambos os pés pelo menos duas vezes por dia e em ambas as mãos três vezes por dia. Uma avaliação clínica por um dermatologista foi realizada antes do primeiro ciclo de quimioterapia e a cada 4 semanas. A pomada Verum® contendo antioxidante foi comparada a uma pomada placebo consistindo apenas na formulação do veículo sem adição de quaisquer substâncias antioxidantes.	A ocorrência SMP grau 3 após 16 semanas de tratamento com Doxorrubicina Lipossomal Peguilada foi aparente (71%) no GC. Nenhuma SMP grau 3 foi observada no GI. Essa diferença na taxa de ocorrência de SMP grau 3 foi significativa entre os grupos tratados com Verum® e placebo (p = 0,003). A ocorrência global de SMP grau 1-3 foi maior no GC com 86% em comparação com 60% no GI. A aplicação preventiva de pomada contendo antioxidante mostrou-se significativamente mais eficaz na prevenção de SMP grau 3 em comparação ao tratamento com placebo.
Lin et al, 2017	Corticosteroide tópico*	29 - GI 34 - GC 88 - não tratados	A partir do início do tratamento quimioterápico, 29 pacientes foram randomizados para corticosteroide (GI) e 34 para pomada não corticosteroide (GC), a ser aplicada duas vezes ao dia nas solas e palmas das mãos por 21 dias. As taxas de SMP após 3 e 6 semanas e em geral, bem como o tempo para SMP e grau/gravidade	A incidência de SMP geral e nas semanas 3 e 6 não diferiu significativamente entre GC e GI. As taxas de incidência de SMP também não foram significativamente diferentes entre GI e aqueles não tratados com pomada. No entanto, os escores gerais de SMP foram significativamente diferentes entre o GI e GC

		com pomada	de SMP, foram comparados nestes dois grupos e com um grupo de 88 não tratados com nenhuma pomada. A exposição ao sorafenibe também foi avaliada nesses três subgrupos, medida pela duração do tratamento, dose total e número de modificações de dose.	(0,83% vs. 1,26%, $p = 0,031$) e entre GI e aqueles não tratados com pomada (0,83% vs. 1,24%, $p = 0,038$) . O tempo para SMP foi maior no GI (41 dias) do que no GC (22 dias) e no grupo não tratados com pomada (21 dias), embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. A incidência de SMP grau 3 foi baixa em ambos os braços (5,9% no GC e 0% no GI; nenhum evento grau 4 ou 5 foi relatado). No entanto, a incidência de SMP grau 3 (20,5%) foi maior no grupo não tratados com pomada. O tratamento com corticosteroides tendeu a reduzir a gravidade e a incidência de todos os parâmetros associados à SMP.
Hofheinz et al, 2015	Mapisal	152 - P 76 Mapisal (braço A)	Braço A - usaram Mapisal três vezes ao dia, bem como após a lavagem das mãos, por 6 semanas.	Foi observado que 30,9% dos pacientes desenvolveram SMP. Em 11,8% observou-se SMP grau 2 ou superior. No braço A, 39,5% experientaram SMP (graus 1/2/3 [% do total de eventos: 66,7/26,7/6,7]). No braço B, apenas 22,4% relataram SMP (graus 1/2/3 [%: 52,9/41,2/5.9]). Assim, a proporção de participantes com SMP foi significativamente maior no grupo Mapisal (odds comuns estratificadas razão, 2,37; intervalo de confiança de 95%, 1,14 a 4,84; $P = 0,02$). A distribuição de graus de SMP dentro do grupo de pacientes em desenvolvimento de SMP ($n=47$) não foi diferente ($P=0,70$). Além disso, em nenhum dos quatro grupos de pacientes estratificados foi possível demonstrar a
	Crema de ureia 10%	76 Ureia (braço B)	Braço B - usaram crema de ureia para mãos e pés três vezes ao dia, assim como após a lavagem das mãos, por 6 semanas. O estudo durou 6 semanas.	

				<p>superioridade do Mapisal. Da mesma forma, nenhum subgrupo de pacientes apresentou um benefício ao Mapisal. O tempo para SMP de qualquer grau foi significativamente maior no grupo ureia do que no grupo Mapisal (log-rank $P = 0,03$). Nenhuma diferença foi observada em relação ao desenvolvimento de SMP maior que o grau 1 entre os braços. Este ensaio demonstrou que o creme de ureia a 10% foi superior ao Mapisal na prevenção da SMP durante as primeiras 6 semanas de tratamento com capecitabina.</p>
Ren et al, 2015	Creme de ureia 10%	871 – P 439 – GI 432 - GC	<p>O GI foi de creme à base de ureia 10% três vezes ao dia mais melhores cuidados de suporte. Já o GC eram apenas melhores cuidados de suporte, excluindo o uso de todos os creme. Os pacientes foram examinados a cada 2 semanas durante 12 semanas e acompanhados na semana 14.</p>	<p>A incidência de qualquer grau SMP foi significativamente menor no GI vs. GC (56,0% v 73,6%, respectivamente; odds ratio [OR], 0,457; IC 95%, 0,344 a 0,608; $P = 0,001$), assim como a incidência de SMP grau 2 (20,7% vs. 29,2%, respectivamente; OR, 0,635; IC 95%, 0,466 a 0,866; $P = 0,004$). O tempo médio para a primeira ocorrência de SMP foi significativamente maior no GI do que o GC (84 vs. 34 dias, respectivamente; taxa de risco, 0,658; IC 95%, 0,541 a 0,799; $P = 0,001$). A profilaxia de creme à base de ureia 10% em pacientes com CHC avançado iniciando sorafenibe reduziu as taxas de SMP, estendeu o tempo até a primeira ocorrência de SMP e melhorou a qualidade de vida do paciente em comparação com apenas melhores cuidados de suporte.</p>

Macedo et al, 2014	<p>Antitranspirante tópico (F511)</p> <p>Antioxidante tópico*</p> <p>Creme de ureia mais ácido láctico*</p> <p>Creme de ureia*</p>	16 - E	<p>Realizada revisão e metanálise através de uma ampla pesquisa em bases de dados eletrônicas, bem como resumos de congressos. Os endpoints avaliados foram os dados dicotômicos para SMP leve (grau 1), moderado a grave (graus 2 a 3) e SMP de todos os graus. A metanálise foi calculada através do software RevMan v5.1.</p> <p>Foram identificadas as seguintes intervenções:</p> <p>1-Antitranspirante tópico F511</p> <p>2-Antioxidante tópico - 2X/dia</p> <p>3-Ureia tópica com ácido láctico - 2X/dia</p> <p>4 -Ureia tópica - 2X/dia</p>	<p>1-Vantagem não significativa</p> <p>2-Benefício potencial</p> <p>3-Sem vantagem</p> <p>4 - Eficácia comprovada em um ensaio aberto</p>
Shinohara et al, 2014	<p>Curativo de hidrocoloide</p> <p>Creme de ureia 10%</p>	<p>33 - P</p> <p>17 - Braço A</p> <p>16 - Braço B</p>	<p>O braço A foi tratado substituindo um curativo hidrocoloide contendo ceramida por uma superfície externa de baixo atrito para os locais afetados das solas dos pés com SMP a cada 2-3 dias.</p> <p>O braço B recebeu creme de ureia a 10% nos locais afetados duas a três vezes por dia.</p> <p>O progresso dos pacientes foi monitorado a cada 2 semanas, e cada grupo foi tratado por 4 semanas se o grau de SMP nas solas dos pés não tivesse piorado para graus 2 ou 3.</p>	<p>Trinta e três pacientes foram avaliados (17 no braço A e 16 no braço B), e não houve diferenças significativas nas características basais entre os dois grupos. Durante o período de observação deste estudo, SMP grau 2 ou 3 na sola dos pés foi encontrado em 29% dos pacientes no braço A e foi significativamente menor do que os 69% no braço B ($p = 0,03$). A incidência de SMP nas mãos, no entanto, foi semelhante em ambos os braços. O tempo médio para SMP de grau 2 ou 3 nas solas dos pés também foram significativamente mais longos no braço A do que no braço B ($p = 0,03$). Esses resultados indicam que um curativo hidrocoloide contendo ceramida preveniu o agravamento da SMP causada por sorafenibe</p>

				em pacientes com carcinoma de células renais metastático.
Zhao et al, 2014	Taohongsiwu decocção	92 - P (2:1) 60 - GI (braço A) 32 - GC (braço B)	Os pacientes do grupo A foram tratados por imersão das mãos e pés afetados em decocção de Taohongsiwu por 30 minutos uma vez ao dia. A decocção de Taohongsiwu modificada foi composta por Taoren (Semen Persicae) 30 g, Honghua (Flos Carthami) 30 g, Shudihuang (Radix Rehmanniae Praeparata) 30 g, Danggui (Radix Angelicae Sinensis) 30 g, Chuanxiong (Rhizoma Chuanxiong) 15 g, Baishao (Radix Paeoniae Alba) 15 g, Guizhi (Ramulus Cinnamomi) 15 g, Chuanniuxi (Radix Cyathulae) 15 g, Gancao (Radix Glycyrrhizae) 6 g e Dazao (Fructus Jujubae) três peças. As ervas foram decotadas por cerca de 45 min. A decocção foi usada (grupo A) para embeber mãos e pés afetados, e água quente foi adicionada para manter a decocção mais quente que 39°C durante a imersão, uma vez ao dia, por 30 minutos cada vez, com 7 dias como um curso. Os pacientes do grupo B receberam 100 mg de vitamina B6 (VO) duas vezes ao dia. Ambos os grupos receberam um tratamento de 2 semanas. Os efeitos foram avaliados após um e dois cursos de tratamento e uma avaliação geral foi realizada 3 meses depois.	O efeito foi avaliado observando os três principais sintomas: dor, ulceração e atrofia muscular. Após um tratamento de 2 semanas no grupo A, 41 pacientes se recuperaram, 12 viram efeitos, 11 não viram efeitos e 0 pioraram. A taxa efetiva foi de 88,3%. No grupo B, 11 pacientes se recuperaram, 5 viram efeitos, 10 não viram efeitos e 6 pioraram. A taxa efetiva foi de 50%. A diferença entre os grupos na taxa efetiva foi significativa ($\chi^2=20,05$, $P=0,000$). Após um tratamento de 2 semanas, a taxa efetiva foi de 88,3%, enquanto foi de apenas 50% no grupo controle tratado com vitamina B6. Conforme avaliado com a escala HFS-14, o tratamento fitoterápico para imersão e lavagem das mãos e pés foi eficaz no alívio da dor dos pacientes. Também foi eficaz na melhoria das atividades de vida diária, incluindo: fechamento de portas; preparação de refeições; lavar o rosto e escovar os dentes; vestir-se e calçar sapatos, meias ou luvas; andando; e adormecer. No entanto, não houve melhorias significativas na condução do carro ou na comunicação pessoal. Portanto, a decocção de Taohongsiwu modificada alivia a dor e melhora a QV em pacientes com SMP, garantindo a continuação da quimioterapia ou terapia alvo.

Lademann et al, 2013	Hippospongia communis mais sílica	20 - P	A pomada consistia em uma formulação de óleo em água contendo micropartículas de 10 a 100 µm de tamanho. Essas partículas consistiam em uma mistura de Hippospongia communis e sílica. As micropartículas eram porosas e carregadas de antioxidantes. Os pacientes foram solicitados a seguir instruções comportamentais específicas, aplicando a pomada na região palmar-plantar pelo menos duas vezes ao dia, começando 2 dias antes do início da quimioterapia. Além disso, foi solicitado que evitassem qualquer tipo de estresse mecânico nas regiões vulneráveis da pele, como palmas, plantas dos pés e intertriginas. A aplicação foi continuada duas vezes ao dia durante todo o período de quimioterapia, incluindo os intervalos entre os diferentes ciclos.	Sessenta por cento dos pacientes toleraram a aplicação regular do creme e não desenvolveu SMP. Os 40% restantes interromperam a aplicação. Seis deles desenvolveram SMP plantar e retomaram a aplicação de pomada posteriormente, e nestes casos a SMP desapareceu ou foi fortemente reduzida. Os resultados da observação claramente demonstram que a aplicação tópica da pomada é uma estratégia eficiente contra o desenvolvimento de SMP durante quimioterapia com DLP.
Wolf et al, 2010	Creme de ureia mais ácido láctico (12%/6%)	137 – P 67 – GI 60 - GC	A preparação tópica de ureia/ácido láctico (12%/6%) continha os ingredientes presentes no creme Cotaryls®. Vanicream® foi usado como creme emoliente placebo. Os participantes foram instruídos a aplicar metade a 1 colher de chá do creme duas vezes ao dia nas palmas das mãos e solas dos pés no início da capecitabina. O tratamento do estudo precisava começar dentro de 3 dias após o início da terapia com capecitabina.	A porcentagem de pacientes com sintomas moderados/gravos de SMP não foi diferente entre os grupos, sendo 13,6% no GI e 10,2% no GC (P = 0,768 pelo teste exato de Fisher). A razão de chances foi de 1,37 (IC 95%, 0,37 a 5,76). A toxicidade cutânea do ciclo 1 foi maior no GI, mas não significativa (33% v 27%; P = 0,82). Não foram observadas diferenças significativas em outras toxicidades entre os grupos. Esses dados não apoiam a eficácia da preparação tópica de ureia/ácido láctico (12%/6%) na prevenção de sintomas de SMP em pacientes recebendo capecitabina.

GRUPO II: Revisões integrativas, narrativas e <i>guidelines</i>			
Autor	Intervenções	Características da Intervenção	Principais Resultados
Ghoudousi et al, 2023	Silimarina gel 1%	Realizada revisão com 64 estudos. Identificado estudo com gel de silimarina 1%, aplicado nas palmas e plantas dos pés duas vezes ao dia, começando no primeiro dia de quimioterapia por 9 semanas.	Com base em 64 estudos incluídos nesta revisão, a silimarina é considerada um composto seguro e bem tolerado, sem interação medicamentosa clínica conhecida.
Kwakman et al, 2020	Creme de ureia*	Hidratação com creme à base de ureia 3X/dia	A aplicação de creme à base de ureia é uma estratégia eficaz para prevenir SMP.
	Creme de ureia mais ácido láctico*		
	Creme de ureia*		
	Mapisal		
Lacouture et al, 2020	Creme de ureia 10%	Creme de ureia 10% 3X/dia	Certeza da Evidência - Moderada/Baixa
Williams et al, 2020	Creme de ureia*	Ureia tópica	
	Corticosteroides tópicos*	Esteroides tópicos	
Chanprapaph et al, 2016	Creme de ureia 10%	1 - Aplicação de creme de ureia 10% à mais os melhores cuidados de suporte ou apenas os melhores cuidados de suporte, começando no dia 1 do sorafenibe até a semana 12.	1 - Menor incidência de todos os graus de SMP com creme à base de ureia a 10%. Maior tempo médio de ocorrência com creme à base de ureia a 10%. 2 - Menor incidência de grau 2 e 3 da SMP no braço (A) em comparação com braço B. 3 - Maior taxa efetiva com Taohongsiwu (P = 0,001)
	Hidrocoloide mais ceramida	2 - Curativo hidrocolóide contendo ceramida com superfície externa de baixo atrito (braço A) ou 10% de ureia (braço B)	
	Taohongsiwu decocção	3 - Taohongsiwu (medicina tradicional chinesa) ou piridoxina oral	

McLellan et al, 2015	Creme hidratante*	Hidratantes - Cremes ou pomadas sem ureia - Aplique generosamente quando necessário, especialmente após a lavagem das mãos.	NA
Creme de ureia 10% - 40%	Queratolítico - cremes à base de ureia 10%–40%, ácido salicílico 5%–10% - Use com moderação e apenas nas áreas afetadas (hiperceratóticas)		
Creme de ácido salicílico 5% - 10%			
Sanches et al, 2015	Creme hidratante*	Creme hidratante	NA
Creme de ureia 10% - 40%	Creme de ureia 10-40%		
Creme de ácido láctico*	Cremes à base de ácido láctico		
Lanolina 2%	Lanolina		
Ácido hialurônico*	Ácido hialurônico		
Alantoína*	Alantoína		
Aloe Vera*	Babosa (Aloe Vera)		
Uridina*	Uridina		
Uridina com timina 10%	Uridina com timina 10%		
Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina - Bag Balm®)	Bag Balm®		
Creme hidratante (Udderly Smooth®)	UdderlySmooth®		
Henna (Lawsonia inermis)*	Hena (Lawsonia inermis)		

		DMSO	
Miller et al, 2014	Creme de ureia*	1 - Aplicação duas vezes ao dia de cremes à base de ureia	1 - Eficaz na prevenção do aparecimento de SMP leve a moderada associada a inibidor de multiquinase 2 - Mostrou uma tendência à diminuição da incidência de SMP 3 - NA 4 - Observou-se redução na inflamação da pele, interrupção da dosagem e descontinuação do inibidor multiquinase
	Antitranspirante tópico*	2 - Aplicação de antitranspirante nas palmas das mãos e plantas dos pés de pacientes que receberam DLP em comparação com placebo	
	Adesivo de dimetilsulfóxido (DMSO)*	3 - Adesivo tópico de dimetilsulfóxido / nicotina	
	Adesivo de nicotina*	4 - Heparina tópica	
	Heparina tópica*		
Peuvrel et al, 2014	Creme de ureia*	Ureia tópica	NA
	Creme de ácido salicílico*	Ácido salicílico	
	Corticosteroides tópicos*	Esteroides tópicos	
Burbach et al, 2013	Creme de ureia 15-20%	Creme hidratante com ureia 15-20%	NA
	Creme de ureia 3-10%	Creme hidratante com ureia 3-10%	
	Creme de ureia 40%	Creme hidratante com ureia 40%	
	Pomada de óleo de cânhamo	Pomada de óleo de cânhamo	
	Creme hidratante (DAC-Basiscreme®)		

		Creme hidratante sem ureia	
	DMSO*	DMSO	
	Mapisal	Mapisal	
Gomez et al, 2011	Sabão suave (Aveeno® ou Cetaphil®)	Sabão suave para tomar banho (por exemplo, Aveeno ou Cetaphil)	NA
	Creme hidratante (Udderly Smooth®, Aquaphor®, Eucerin®, Bag Balm®, Am-Lactin® ou Lac-Hydrin®)	Crems hidratantes (por exemplo, Udderly Smooth, Aquaphor, Eucerin, Bag Balm, Am-Lactin, Lac-Hydrin)	
	Vaselina	Vaselina	
	Creme de ureia*	Tratamentos tópicos contendo ureia ou ácido salicílico 2X/dia	
	Creme de ácido salicílico*		
Degen et al, 2010	Creme de ureia mais ácido láctico*	Creme à base de ureia e à base de ácido láctico	NA
	Corticosteroides tópicos* mais dexpanthenol (vitamina B5)	Esteróides tópicos e dexpanthenol	
	Adesivo de nicotina*	Adesivo de nicotina	
	Celecoxibe*	Celecoxib (não cita a via)	
		Antitranspirante tópico F511	
		Eniluracil tópico	
		DMSO tópico	

	Antitranspirante tópico*	Tópico à base de uridina	
	Eniluracil tópico		
	Creme hidratante*		
Wood et al, 2010	Creme hidratante (Eucerin [®] , Vaseline [®] ou CeraVe [®])	Cremes hidratantes	NA
	Creme de ureia 20% - 40%	Creme de ureia 20%–40%	
	Creme de ácido salicílico 6%	Creme de ácido salicílico 6%	
	Alfa-hidroxiácido 5% - 8%	Alfa-hidroxiácido 5% - 8%	
Anderson et al, 2009	Creme de ureia 40%	Prevenção de SMP G1 - Produtos esfoliantes tópicos (ácido salicílico e à base de ureia; por exemplo, Kerasal [®] ; Alterna LLC [®] , Whippany [®]); ureia contendo agentes de prescrição (por exemplo, Keralac [®] ; Doak Dermatologics [®] , Fairfield [®]) para tratamento para calos ceratolíticos como ureia 40% e/ou ácido salicílico, aplicação nas áreas afetadas, imersão dos pés em sulfato de magnésio para suavizar calos e reduzir a dor sob pressão, aplicação de cremes e loções.	Nenhuma das publicações que cobrem recomendações para SMP de grau I associado a inibidor de multiquinase apresentou evidências cientificamente coletadas sobre os benefícios da adesão a essas estratégias gerais de tratamento. Todas as recomendações foram baseadas na experiência pessoal dos autores ou estudos de caso.
	Creme de ácido salicílico*		
	Sabão suave (Cetaphil [®])		
	Sabão suave (Aveeno [®])		
	Creme hidratante (Udderly Smooth [®])		
	Creme hidratante (Gold Bond [®])		
	Creme hidratante (Smoothing Relief Anti-itch Moisturizer by Neutrogena [®])		
	Creme hidratante (Neutrogena [®])	Produtos de cuidados com a pele para uso em SMP: Cetaphil [®] - limpadores de pele - Produtos não desodorantes e sem fragrância	
		Aveeno [®] - gel de banho - Produtos não desodorantes e sem perfume	
		Udderly Smooth [®] - Produtos mais espessos com	

		propriedades hidratantes mais intensas que as loções básicas	
	Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina - Bag Balm®)	Gold Bond® - Produtos mais espessos com propriedades hidratantes mais intensas que as loções básicas	
	Creme hidratante de ureia mais alfa-hidroxiácido (Eucerin®)	Fórmula norueguesa: Smoothing Relief Anti-itch Moisturizerby Neutrogena® - Contém dimeticona 1%, cânfora 0,1%, e lidocaína	
	Creme hidratante (Petrolato 41% - Aquaphor®)	Fórmula norueguesa: Creme para os pés da Neutrogena® - Contém álcool cetearílico, dimeticona, mentol e ureia	
	Creme hidratante de ureia mais ácido salicílico 10%/5% (Kerasal®)	BagBalm®	
	Protetor solar UV A e B (Blue Lizard®)	Eucerin® - Contém ureia e alfa-hidroxiácido Aquaphor® - Pomada cicatrizante - Petrolato 41% Kerasal® - Ácido salicílico 5% esfolia e suaviza a pele ureia 10% hidrata a pele Blue Lizard® - Protetor solar UV A e B, resistente à água	
Lacouture et al, 2008	Creme hidratante*	Crems hidratantes	NA
	Creme de ureia 20% - 40%	Creme de ureia 20%-40%	

	Creme de ácido salicílico 6%	Creme de ácido salicílico 6%	
	Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina)	Pomada à base de petróleo/lanolina contendo o anti-séptico sulfato de hidroxiquinolina (BagBalm®)	
	Creme de ureia 12,5%	Pomada hidratante de ureia (12,5%)	
Gressett et al, 2006	Corticosteroides tópicos*	Corticosteróides tópicos	NA
	Adesivo de nicotina*	Adesivo de nicotina	
	Creme hidratante (Udderly Smooth®)	Creme Udderly Smooth	
Clark et al, 2004	DMSO (99% dimetilsulfóxido)	1 - Administração tópica de 99% dimetilsulfóxido (DMSO)	1 - Permitiu que o paciente continuasse a terapia enquanto simultaneamente resolvia todos os sinais e sintomas de SMP. Dentro de 9 dias da administração de DMSO tópico, a gravidade do eritema do paciente relacionado a SMP foi reduzida para grau 1/2 e o edema foi totalmente resolvido.
	Creme hidratante (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina)	2 - BagBalm® (8-hidroxi quinolina sulfato à base de petrolato lanolina)	2 - Noventa e dois por cento dos pacientes que apresentaram SMP relataram melhora após o início da aplicação do BagBalm®. O uso de também permitiu que 6 de 11 pacientes (55%) continuassem a quimioterapia sem atrasos ou reduções de dose.
	Adesivo de nicotina*	3 - Adesivo de Nicotina - vasoconstritor periférico	3 - Muitos médicos têm usado o adesivo de nicotina na tentativa de reduzir os sintomas

			<p>associados à SMP com base em um relato de caso no qual os sintomas foram reduzidos em um paciente que recebeu 5-FU em infusão contínua. Vasoconstritor periférico, talvez seja capaz de reduzir os sinais e sintomas da SMP, diminuindo a quantidade de sangue e, portanto, a quantidade de droga que chega às mãos e pés. Isso poderia diminuir o acúmulo de drogas nas glândulas écrinas.</p>
--	--	--	--

CHC = carcinoma hepatocelular; DGA = Ascorbato bis-gliceril; ESMO = European Society for Medical Oncology; EVOSKINPSMC = *EVOSKIN® Palm and sole*; GC = Grupo Controle; GI = Grupo intervenção; HT = Heparina Tópica; NA = Não Aplicável; OMS = Organização Mundial da Saúde; ONS = Oncology Nursing Society; P = Participantes; QV = Qualidade de Vida; SMP = Síndrome Mão-Pé; TKI = inibidor de tirosina quinase; VO = Via Oral

* = Autor não especificou princípio ativo e/ou concentração da intervenção citada

Anexos

10 ANEXOS

Anexo A Checklist – Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist. Brasília-DF, Brasil, 2023.

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	

JB1 = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

Fonte: TRICCO, A.; LILLIE, E.; ZARIN, W.; K. O'BRIEN, K.; COLQUHOUN, H.; LEVAC, D.; MOHER, D.; D.J. PETERS, M.; HORSLEY, T.; WEEKS, L.; HEMPEL, S.; A. AKL, E.; CHANG, C.; MCGOWAN, J.; STEWART, L.; HARTLING, L.; ALDCROFT, A.; G. WILSON, M.; GARRITTY, C.; LEWIN, S.; M. GODFREY, C.; T. MACDONALD, M.; V. LANGLOIS, E.; SOARES-WEISER, K.; MORIARTY, J.; CLIFFORD, T.; TUNÇALP, Ö.; E. STRAUS, S. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*. 169:467–473, 2018. doi: 10.7326/M18-0850.