



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR

Tratamentos tópicos e sistêmicos podem ajudar a reduzir a gravidade da eritrodisestesia palmo-plantar (EPP).

SILDENAFILA

Mais conhecida como síndrome mão-pé, a eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), é causada por um efeito colateral bastante comum dos agentes anticancerígenos¹.

A EPP raramente apresenta risco de vida, mas são lesões cutâneas dolorosas e debilitantes e podem prejudicar as atividades da função diária¹.

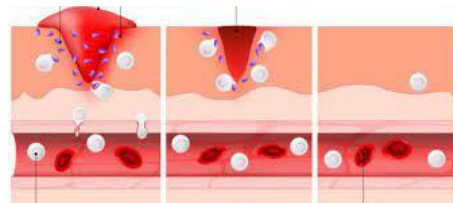
É uma das causas da diminuição da dose ou até descontinuação no tratamento com anticancerígenos¹.

O entendimento sobre o mecanismo da EPP é baixo, devido à falta de modelos pré-clínicos e a dificuldade de obtenção de biópsias de tecidos inflamados em pacientes¹.

Alguns estudos dermatológicos relataram alterações inflamatórias e vasculares consistentes com uma resposta de cicatrização de feridas deficiente²⁻⁴.

A associação comum com os agentes anticarcinogênicos deve-se a inibição de múltiplos receptores de VEGF e PDGF envolvidos na proliferação e sobrevivência das células endoteliais e são marcadamente regulados na cicatrização de feridas^{5,6}.

Desse modo, imagina-se que a inibição desses alvos pode prejudicar a cicatrização de feridas no endotélio capilar dérmico⁷.

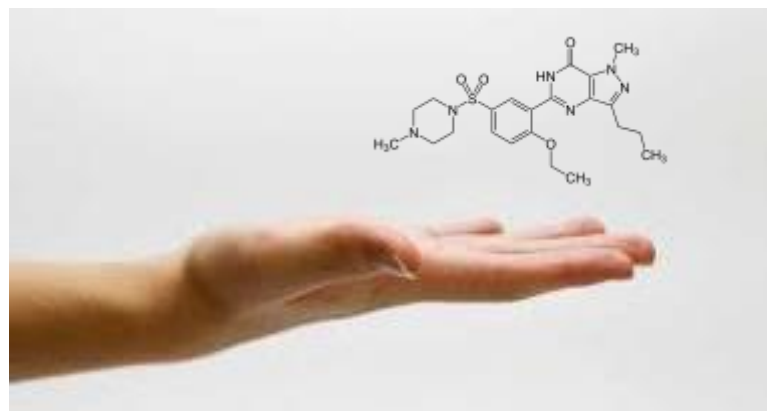


Foram testados diferentes **emolientes**, **inibidores de COX2**, **piridoxina**, **inibidores de DPD (dihidropirimidina desidrogenase)** e **corticosteroides**, para a prevenção ou mesmo tratamento da EPP relacionada aos efeitos adversos dos agentes quimioterápicos.

Porém quase nenhum foi validado para ensaios clínicos randomizados^{8,9}.

Sendo assim, os cuidados ficam redobrados com as atividades diárias na tentativa de diminuir o atrito e a exposição ao calor, além da interrupção da dose e/ou redução do agente anticancerígeno¹⁰.

A sildenafil é amplamente conhecida por sua propriedade vasodilatadora e utilizada no tratamento de disfunção erétil.



Uso tópico

Estudo piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo **avaliou a viabilidade, segurança e eficácia do creme tópico de sildenafil para o tratamento de 9 pacientes com EPP grau 1 a 3 relacionada ao uso de capecitabina ou sunitinibe¹.**

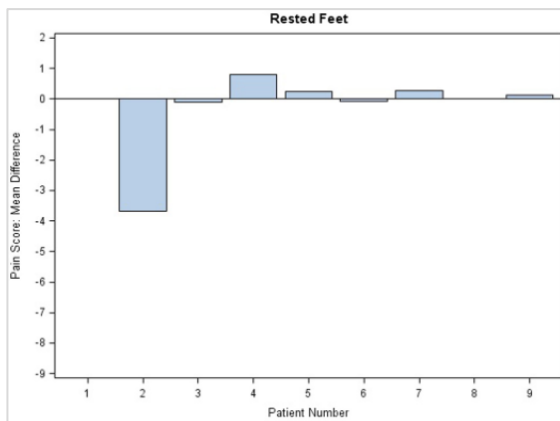
Mão e pé direito ou esquerdo foram randomizados para receber por ± 40 dias:

- **Creme de sildenafil 1%**
- **Placebo**

As avaliações de segurança e eficácia foram realizadas em cada visita padrão de atendimento e conforme indicado clinicamente. Essas avaliações incluíram sinais vitais, hemograma completo de rotina e um perfil bioquímico. O manejo geral dos sintomas e os cuidados de suporte foram fornecidos conforme indicado clinicamente para garantir a adesão ideal do paciente.

- No início do estudo, nove sujeitos tinham EPP de grau 2 e um sujeito tinha EPP de grau 1;
- 3 dos oito pacientes relataram algum alívio da dor com o creme tratamento aplicada nas mãos, tanto estressadas quanto em repouso;
- 5 dos nove pacientes relataram algum alívio da dor com o uso do creme tratamento em pés estressados;
- As melhorias relatadas nos sintomas relacionados à pele incluíram reduções leves no eritema, secura e rachaduras. Além disso, um sujeito relatou especificamente uma melhora na função tátil.

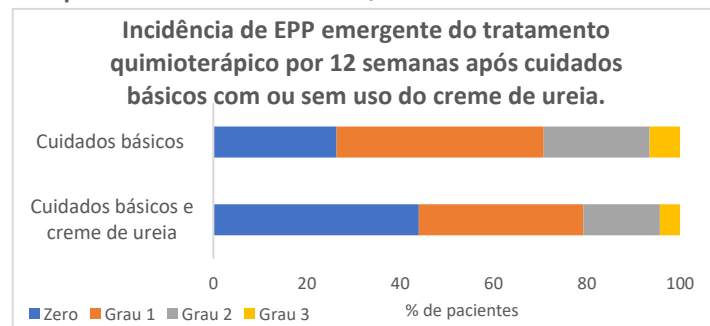
Dr.: é preciso destacar que essas melhoras não chegaram a ser estatisticamente significativas quando comparadas ao creme placebo. Os pesquisadores comentam que já haviam testado esse tratamento em pacientes anteriores com normalização da EPP grau 3 em duas semanas. Contudo, durante o estudo, mesmo os pacientes apresentando melhoras, a gravidade da EPP não foi alterada.



Cada barra com valores positivos são pacientes que tiveram melhoras e valores negativos foram pacientes que não tiveram melhora em relação ao placebo¹.

Estudo com 871 pacientes com carcinoma hepatocelular avançado, avaliou o uso do **creme ureia 10%, aplicado três vezes ao dia + cuidados diários** de suporte por 12 semanas na região das mãos e pés, sendo analisado seus benefícios profiláticos na EPP¹¹.

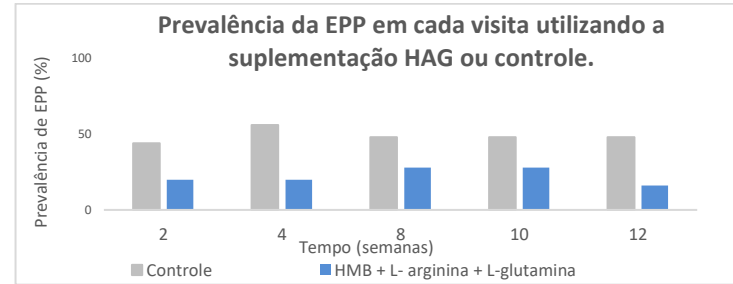
- A incidência de qualquer grau EPP foi **significativamente menor no grupo creme de ureia** quando comparado aos que não receberam;



Uso sistêmico

Estudo avaliou os benefícios profiláticos de um suplemento nutricional oral contendo **HMB 1,2g + L-arginina 7g + L-glutamina 7g (HAG) versus** controle na prevenção do aparecimento da EPP associada ao uso do quimioterápico sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado¹².

- **A quantidade de pacientes que desenvolveram EPP foi significativamente menor** no grupo que utilizou o suplemento nutricional quando comparado ao controle;
- Em todas as visitas realizadas aos pacientes, **a prevalência do EPP foi menor no grupo que recebeu a suplementação com HAG.**



HMB

L-arginina

L-glutamina

são componentes nutricionais que promovem a síntese de colágeno¹².



- Prevenção da dermatite por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço;
- Eficaz no tratamento de distúrbios cutâneos;
- Atua benéficamente na EPP em pacientes sob tratamento quimioterápico sorafenibe.

Creme de Sildenafil

Sildenafil.....1%

Creme base qsp.....50g

Aplicar 0,5ml em cada extremidade afetada,
2x ao dia.

Creme de Ureia

Ureia.....10%

Creme base qsp.....50g

Aplicar nas regiões das mãos e pés 3x ao dia.

Sachês Efervescentes

HMB.....1,2g

L-arginina.....7g

L-glutamina.....7g

Base efervescente sabor limão qsp..30g

Administrar uma dose ao dia.

Tratamento básico e educação preventiva da EPP¹²:

- Antes do tratamento, realizar a educação do paciente, com revisão dos sinais e sintomas da EPP;
- Instruir os pacientes a registrar sinais e sintomas diariamente;
- Enfatizar sobre o valor e a importância do cuidado diário da pele;
- Aplicação de cremes emolientes nas mãos e pés;
- Bons hábitos de vida;
- Se necessário, uso de anti-inflamatórios.

1. Meadows KL, et al. Treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) with topical sildenafil: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2015 May;23(5):1311-9.
2. Milano G, et al. Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jul;66(1):88-95.
3. Miwa M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 1998 Jul;34(8):1274-81.
4. Wood J, Scott E, Thomas AL. Novel VEGF signalling inhibitors: how helpful are biomarkers in their early development? *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Nov;18(11):1701-14.
5. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol*. 1998 Mar;274(3):H1054-8.
6. Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K, Chen D, Witzenbichler B, Kearney M, Couffinhal T, Isner JM. Reciprocal relation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med*. 1997 Aug;3(8):879-86.
7. Kang YK, Lee SS, Yoon DH, Lee SY, Chun YJ, Kim MS, Ryu MH, Chang HM, Lee JL, Kim TW. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3824-9.
8. Zhang R, Wang L, Zhang L, Chen J, Zhu Z, Zhang Z, Chopp M. Nitric oxide enhances angiogenesis via the synthesis of vascular endothelial growth factor and cGMP after stroke in the rat. *Circ Res*. 2003 Feb 21;92(3):308-13.
9. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8 Suppl 1:S31-40.
10. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12(3):131-41.
11. 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 SL. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):894-900.
12. Naganuma A, et al. β -Hydroxy- β -methyl Butyrate/L-Arginine/L-Glutamine Supplementation for Preventing Hand-Foot Skin Reaction in Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *In Vivo*. 2019 Jan-Feb;33(1):155-161.

